

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1933

N°

THÈSE

POUR LE

592

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Charles LAURIAT

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris

Né à SOUPPES-SUR-LOING, le 14 juillet 1906

ÉTUDE

DE

Certains Métallo-Stéroïdes Synioniques

et de leur valeur dans le traitement

DES AFFECTIONS TUBERCULEUSES

Président : M. le Professeur M. LÉPER

PARIS

ÉDITIONS « SCIENCES ET THÉRAPEUTIQUE »

53, rue Réaumur, 53

25

Charles LAURIAT

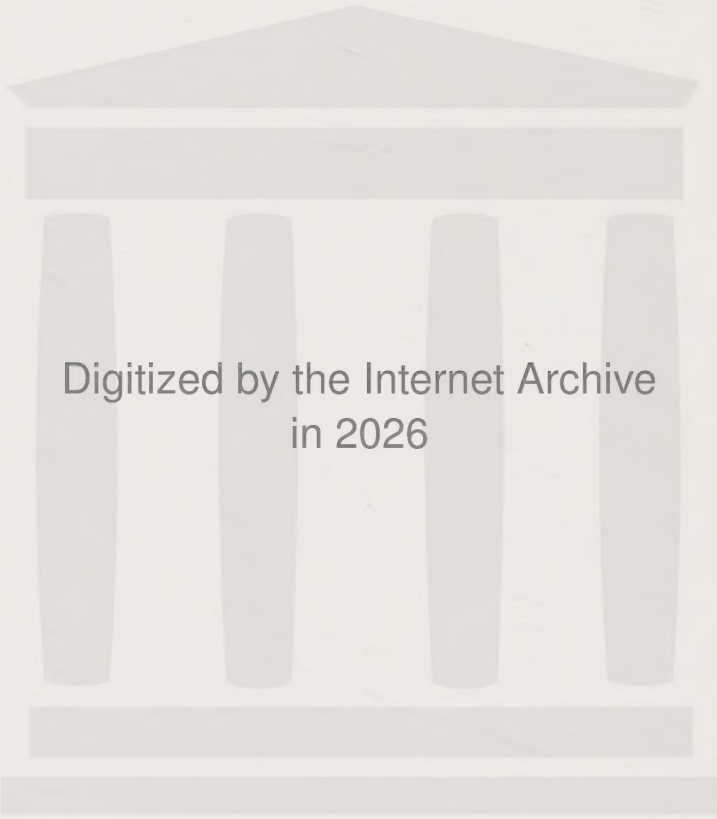
Ancien Externe des Hôpitaux de Paris

ÉTUDE DE CERTAINS MÉTALLO-STÉROLS SYNIONIQUES

ET DE

leur valeur dans le traitement

DES AFFECTIONS TUBERCULEUSES



Digitized by the Internet Archive
in 2026

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1933

N°

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Charles LAURIAT

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris

Né à SOUPPES-SUR-LOING, le 14 juillet 1906

ÉTUDE

DE

Certains Métallo-Stérols Synioniques

et de leur valeur dans le traitement

DES AFFECTIONS TUBERCULEUSES

Président : M. le Professeur M. LÉPER

PARIS

EDITIONS « SCIENCES ET THÉRAPEUTIQUE »
53, rue Réaumur, 53

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Le Doyen..... M. BALTHAZARD

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIERE.
Anatomie médico-chirurgicale et chirurgie expérimentale	GREGOIRE.
Physiologie	BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	DESGREZ.
Bactériologie	N...
Parasitologie et histoire naturelle médicale..	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales.....	BAUDOUIN.
Pathologie médicale.....	CLERC.
Pathologie chirurgicale	MARION.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale.....	TIFFENEAU.
Thérapeutique	LEPER.
Hygiène et médecine préventive.....	TANON.
Médecine légale.....	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie...	LAIGNEL-LAVASTINE.
Pathologie expérimentale et comparée.....	FISSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie....	MAURICE VILLARET.
Clinique médicale.....	CARNOT.
	BEZANÇON.
	ACHARD.
	MARCEL LABBÉ.
	LEREBoullet.
	NOBÉCOURT.
	H. CLAUDE.
	GOUGEROT.
	GUILLAIN.
	LEMIERRE.
	LENORMANT.
	CUNÉO.
	LEJARS.
	GOSSET.
	TERRIEN.
	LEGUEU.
	COUVELAIRE.
	BRINDEAU.
	JEANNIN.
	J.-L. FAURE.
	OMBREDANNE.
	RATHERY.
	LEMAITRE.
	PIERRE DUVAL.
	SERGENT.
	LÉON BERNARD.
	MATHIEU.
	HOVELACQUE.
	MAUCLAIRE.
	MULON.
	VERNE.
Professeurs sans chaire.....	

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

	MM.
Neurologie et Psychiatrie.....	ALAJOUANINE.
Pathologie médicale.....	AUBERTIN.
Pathologie médicale.....	HENRI BÉNARD.
Pathologie chirurgicale.....	BROCQ.
Pathologie médicale.....	BRULÉ.
Pharmacologie.....	BUSQUET.
Pathologie chirurgicale.....	CADENAT.
Pathologie médicale.....	CATHALA.
Pathologie médicale.....	CHABROL.
Physiologie.....	CHAILLEY-BERT.
Pathologie médicale.....	CHEVALLIER.
Physique.....	DOGNON.
Pathologie médicale.....	DONZELOT.
Obstétrique.....	ÉCALLE.
Urologie.....	FEY.
Bactériologie.....	GASTINEL.
Pathologie chirurgicale.....	GATELLIER.
Pathologie chirurgicale.....	DE GAUDART D'ALLAINES
Histologie.....	GIROUD.
Oto-rhino-laryngologie.....	HALPHEN.
Pathologie médicale.....	HARVIER.
Pharmacologie.....	HAZARD.
Anatomie pathologique.....	HUGUENIN.
Pathologie médicale.....	HUTINEL.
Hygiène.....	JOANNON.
Chimie biologique.....	HENRI LABBÉ.
Pathologie médicale.....	GUY LAROCHE.
Pathologie chirurgicale.....	LEVEUF.
Neuro-psychiatrie.....	LEVY-VALENSI.
Pathologie médicale.....	LIAN.
Pathologie chirurgicale.....	MONDOR.
Pathologie médicale.....	MOREAU.
Pathologie chirurgicale.....	MOULONGUET.
Pathologie chirurgicale.....	MOURE.
Anatomie pathologique.....	OBERLING.
Anatomie.....	OLIVIER.
Médecine légale.....	PIÉDELIEVRE.
Obstétrique.....	PORTES.
Pathologie chirurgicale.....	QUENU.
Physiologie.....	RICHET.
Chimie biologique.....	SANNIÉ.
Dermatologie et syphiligraphie.....	SÉZARY.
Pathologie expérimentale et comparée.....	TROISIER.
Pathologie médicale.....	VALLERY-RADOT.
	(Pasteur).
Obstétrique.....	VAUDESCAL.
Ophthalmologie.....	VELTER.
Obstétrique.....	VIGNES.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

	MM.
Obstétrique	GUÉNIOT.
Obstétrique	LEQUEUX.
Anatomie pathologique.....	LEROUX.
Parasitologie	NEVEU-LEMAIRE.
Histologie	RETTNER.
Physique	ZIMMERN.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

	MM.
Clinique médicale.....	ABRAMI.
Clinique médicale.....	CHIRAY.
Clinique médicale.....	DEBRÉ.
Clinique médicale.....	DUVOIR.
Clinique chirurgicale.....	BASSET.
Clinique chirurgicale.....	CHEVASSU.
Clinique chirurgicale.....	HEITZ-BOYER.
Clinique chirurgicale.....	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale.....	PROUST.
Clinique chirurgicale.....	SCHWARTZ.
Clinique obstétricale.....	LE LORIER.
Clinique obstétricale.....	LÉVY-SOLAL.
Clinique obstétricale.....	METZGER.

V. — CHARGÉS DE COURS

	MM.
Chargé du cours de chirurgie orthopédique chez l'adulte pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes adultes	MAUCLAIRE, professeur sans chaire.
Stomatologie	FREY.
Education physique.....	CHAILLEY-BERT, agrégé.
Radiologie clinique.....	LEDOUX-LEBARD.
Puériculture	WEIL-HALLÉ.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE DU DOCTEUR HENRI LAURIAT, MON PÈRE

*Qui m'a montré le vrai visage de
la Médecine.*

A MA MÈRE

A MON FRÈRE, LE DOCTEUR ERNEST LAURIAT

A MA SŒUR, LE DOCTEUR HENRIETTE LAURIAT

MEIS ET AMICIS

A M. LE PROFESSEUR M. LÉPER

OFFICIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

PROFESSEUR DE THÉRAPEUTIQUE A LA FACULTÉ

MÉDECIN DE L'HÔPITAL DE LA PITIÉ

*Qui m'a fait le grand honneur
d'accepter la présidence de cette
Thèse.*

A MES MAÎTRES DANS LES HOPITAUX

M. LE PROFESSEUR HARTMANN

M. LE PROFESSEUR CARNOT

M. LE PROFESSEUR CLOVIS VINCENT

M. LE DOCTEUR HENRI BÉNARD, PROFESSEUR AGRÉGÉ

M. LE DOCTEUR RENÉ BÉNARD

M. LE DOCTEUR HENRI DAUSSET

M. LE DOCTEUR H. DEJUST

A MM. LES DOCTEURS BRACE-GILLOT, CHAMBET,

CHENILLEAU, DUREL, HUSSENSTEIN

Nous nous proposons d'exposer ici les premiers essais de thérapeutique antituberculeuse effectués avec de nouveaux agents chimiques : les métallo-stérois de cuivre, de cérium et de molybdène.

CHAPITRE I^{er}

GÉNÉRALITÉS

Les essais de thérapeutique antituberculeuse par les agents chimiques métalliques constituent, à l'heure actuelle, un des chapitres les plus volumineux de la phthisiologie; ce n'est pas un chapitre d'histoire ancienne : les promoteurs de la métallothérapie en matière de tuberculose sont gens de ce siècle; les précurseurs, du précédent. Déjà, pourtant, le travail accompli est considérable et l'ère des tâtonnements semble passée. Cela tient surtout au caractère systématique des recherches et des expérimentations.

L'idée fondamentale de toute métallothérapie reposa d'abord sur le fameux principe d'EHRlich, qui peut se traduire grossièrement ainsi :

« Un agent physique défini est doué de propriétés microbicides vis-à-vis d'un germe donné, et cela contrôlable à tout coup sur les cultures et sous le microscope.

« Introduisons dans un organisme infecté par le germe en question cet agent chimique sous une forme appropriée, et nous devons obtenir cette action microbicide. Tout est affaire de dose et de durée. »

Cette théorie, sur laquelle s'édifia toute une œuvre thérapeutique remarquable puisqu'on lui doit les triomphes de l'arsenic et du bismuth en syphilithérapie, devait pourtant s'avérer faillible lorsqu'on l'étendit à l'ensemble des germes : c'était miser trop sur l'identité, pour un élément chimique donné, des actions *in vitro* et *in vivo*. Il fallut bâtir une autre hypothèse pour expliquer l'action, indéniable, des agents chimiques en thérapeutique.

FELDT considéra que les agents chimiques introduits dans l'organisme malade n'agissaient pas directement sur le germe en cause, mais favorisaient simplement les processus naturels de défense : processus humoraux, en facilitant l'élaboration d'un plus grand nombre d'anticorps, processus histomécaniques de cloisonnement fibreux ou autre, processus de défense hématologique par la multiplication des agents de résistance, polynucléose, etc. A l'état normal, l'organisme porte en soi ces agents activants et les molécules chimiques étrangères n'agiraient pas autrement qu'en les mettant en jeu.

En réalité, lorsqu'on se place sur le plan thérapeutique pur, c'est-à-dire sur le plan clinique et expérimental, il importe relativement peu de connaître le *substratum* physiologique des modifications qu'on observe sous l'influence d'un traitement chimiothérapique.

Nous laisserons donc de côté la pathogénie de l'action thérapeutique des métallo-stérois.

Enfin, puisqu'il s'agit de thérapeutique antituberculeuse, on sait toute la prudence qu'il y a lieu d'observer dans l'estimation des qualités thérapeutiques d'un agent chimique, même si les résultats expérimentaux autorisent tous les espoirs. La théorie, telle qu'elle découle logiquement des recherches faites au laboratoire, est une chose; la pratique de la thérapeutique antituberculeuse en est une autre. Nous nous en tiendrons strictement aux résultats.

Ceci posé, nous nous proposons de poursuivre cette étude de la manière suivante :

Nous exposerons brièvement les états de service des différents composants chimiques qui entrent dans la constitution du complexe, c'est-à-dire : d'une part, les stérois, d'autre part, les éléments métalliques : le cuivre, le cérium et le molybdène.

Nous étudierons ensuite ce complexe du point de vue physico-chimique : on verra qu'il réalise une nouveauté en ce sens qu'il s'agit pour la première fois de métallo-stérois, c'est-à-dire de molécules organiques de forme cholestérylinique, sur lesquelles on a pu « accrocher » l'élément métal.

Nous aborderons ensuite l'histoire clinique des métallo-stéroïdes, en nous référant uniquement aux documents d'observation que nous aurons pu recueillir nous-même dans différents services hospitaliers, services dont l'accueil bienveillant nous a été très précieux et nous a permis de faire une sérieuse expérimentation.

Enfin, les accidents de cure, la tolérance et la toxicité feront la matière d'un chapitre.

CHAPITRE II

HISTORIQUE

Dans ce chapitre, nous passerons en revue successivement et brièvement les différents éléments du complexe étudié, afin de fixer leurs positions respectives dans l'histoire de la thérapeutique antituberculeuse.

§ I^{er}. — LES STÉROLS

Les stérols sont, dans le complexe organo-métallique qui nous occupe, la molécule organique vectrice, c'est-à-dire la molécule assimilable qui sert de support aux agents métalliques destinés à être introduits dans l'organisme.

Mais le cholestérol est aussi, et cela, on le sait depuis plusieurs années, un élément important du sérum sanguin, et dont le rôle en matière de pronostic de tuberculose apparaît actuellement comme très important.

Nous nous permettons d'emprunter, pour la suite de ce paragraphe, à un récent article du Professeur E. GAUJOUX (de Marseille) qui fixe la question dans son actualité :

« Les variations passagères de la cholestérolémie observées au cours de l'évolution des maladies infectieuses comme celles, plus durables, qui accompagnent les états cachectiques et les anémies graves, les affections hépatiques et spléniques comme les auto et hétéro-intoxications, ne présentent en fait qu'un intérêt clinique assez limité.

« Par contre, certains auteurs, ayant signalé la baisse constante du cholestérol sanguin chez les *tuberculeux évolutifs*, la portée pratique d'une telle affirmation ne pourrait être surestimée, et *c'est bien là, à n'en pas douter, le problème le plus intéressant qui ait été soulevé à l'occasion de l'étude systématique de la cholestérolémie pathologique.*

« Le premier travail d'ensemble sur les rapports de la cholestérolémie avec la tuberculose fut exécuté dans le laboratoire du Professeur CHAUFFARD ; ces premières recherches ont paru établir que « chez le tuberculeux apyrétique, le taux du cholestérol reste
« normal, tandis que chez le tuberculeux fébrile il est constam-
« ment abaissé, et cela d'autant plus que l'état général est plus
« mauvais et la température plus élevée ».

« Depuis 1911, de nombreux auteurs se sont attachés à vérifier, confirmer ou infirmer ces conclusions.

« Tandis qu'en Amérique, SIVEANY et ses collaborateurs étudiaient le dosage comparatif du cholestérol total du plasma et des globules et surtout des éthers du cholestérol, en Italie SISTO (1921), PALACIO (1927), en France VALOIS (1913), JULLIEN et MARTIN-ROSSET (1925), LEMOINE et GÉRARD (1926), SALOMON, DE POTTER et VALTIS (1925) persistent à ne doser que le cholestérol total du sérum.

« Utilisant des méthodes différentes, mais très superposables, le plus grand nombre de ces auteurs concluent à la certitude d'une relation entre la cholestérolémie et l'évolution bacillaire. Certains l'affirment en termes catégoriques : « Dans la tuberculose pulmonaire fibreuse et fibrocaséuse à évolution discrète,
« il existe une hypercholestérolémie qui est plus évidente et plus
« accentuée quand les lésions sont inactives et non évolutives ».
« Dans la tuberculose pulmonaire fibrocaséuse extensive, il y a une hypocholestérolémie toutes les fois que les lésions sont évolutives.

« L'hypercholestérolémie indique un état de défense bien développé, l'inactivité et la non-évolution des lésions pulmonaires; elle est donc d'un bon pronostic. L'hypocholestérolémie prouve, au contraire, une résistance déficiente, l'activité et

« l'évolution des lésions; elle est donc d'un pronostic grave » (PALACIO). Plus près de nous, J. CARLES et F. LEURET (1930) (1) affirment que « le pronostic de la tuberculose est fonction de la « cholestérolémie sanguine », et qu'à une hypercholestérolémie correspond une bonne résistance organique; tandis qu'à une hypocholestérolémie correspond un véritable état de déchéance organique.

« En opposition fondamentale avec des conclusions aussi catégoriques, d'autres expérimentateurs (SITO, JULLIEN et ROSSET, SALOMON) pensent devoir affirmer que « la cholestérolémie varie chez les tuberculeux dans les limites normales et que la cholestérolémie n'est fonction ni de la forme anatomo-pathologique, ni de l'évolution de la maladie.

« A la suite d'observations du même ordre, VITTE, LEINET et CAUSSIMON, après de minutieuses analyses, concluent : « On « ne peut tirer aucune indication pronostique, ni aucun renseignement sur l'activité des lésions, d'après le taux de la « cholestérolémie ».

« Dans une thèse consciencieuse et du plus réel intérêt, POLU (Nancy, 1931) s'est attaché à montrer que le taux de la cholestérolémie chez les tuberculeux est « essentiellement instable » et qu'à cinq ou sept jours d'intervalle, on pourrait observer des variations importantes du taux du cholestérol sérique, même chez des sujets ne subissant aucun traitement et sans qu'aucun incident clinique ou physiologique puisse les expliquer; il insiste sur l'intérêt d'établir des courbes du taux du cholestérol sérique « avant » de porter un jugement sur les variations de la cholestérolémie dans la tuberculose pulmonaire. Mais ces réserves formulées, POLU retire de ses nombreuses observations les *conclusions suivantes* : « 1° Il y a lieu d'insister sur la fréquence de « l'hypocholestérolémie habituelle rencontrée chez presque tous « les tuberculeux; 2° il a été possible de relever une hypocholestérolémie passagère, marquée, chez des sujets dont l'évolution « est restée favorable. »

(1) PALACIO (I^{er} Congrès pan-américain de la Tuberculose, 1927); VITTE (thèse, Bordeaux, 1928); LEURET (VII^e Congrès de la Tuberculose); J. CARLES et F. LEURET (C.R. Acad. Méd., 1930).

Ainsi, sans s'exagérer l'importance de ce facteur sur l'évolution de la tuberculose, il est intéressant de remarquer que l'augmentation du taux du cholestérol dans l'organisme est généralement un élément de pronostic favorable.

Il semble donc que le « vecteur » des éléments métalliques dans le complexe qui nous occupe soit particulièrement bien choisi :

1° D'une part, parce qu'organique il est facilement assimilable;

2° D'autre part, parce que son introduction dans l'économie tendant à élever le taux du cholestérol sérique ne peut qu'avoir une influence favorable sur l'évolution de la maladie.

§ II. — LE CUIVRE

Il semble que KÖCHLIN, en 1818, ait été le premier en date à préconiser l'emploi du cuivre en thérapeutique tuberculeuse.

En 1890, LUTON père et fils et AULDE reprennent cette idée. Ils se servaient de phosphate de cuivre qu'ils administraient en ingestions ou en injections; leur enthousiasme suscita, par la suite, de nombreux travaux, tant en Angleterre qu'en Allemagne, en Italie et au Japon.

Les travaux de Mme VON LINDEN fixèrent dès ce moment les propriétés du cuivre, *in vitro* vis-à-vis du bacille tuberculeux, *in vivo* vis-à-vis de l'infection tuberculeuse expérimentale du cobaye.

Cet auteur aboutit aux conclusions suivantes :

1° Le cuivre présente *in vitro* une affinité cinq cents fois plus grande pour le bacille de Koch que pour les autres bacilles : ses sels inhibent la vitalité de ce germe à la concentration de 1/1.000.000;

2° Chez le cobaye tuberculisé, l'administration de doses appropriées de sels de cuivre, prolonge la vie dans la proportion 3 par rapport aux animaux de contrôle.

Le cuivre déterminerait même une lyse bactérienne. FERRARI a confirmé cette action bactéricide; il opérait, d'ailleurs, avec des concentrations supérieures, de l'ordre de 1/50.000.

Au Japon, en 1916, KOJA OTARI et MATSUDA se servent dans le traitement des tuberculoses cutanées et de la lèpre, d'une préparation synthétique de cuivre : la cuprocyanamide de potassium.

En France, CHARCOT, d'une part, qui se servait de sulfate de cuivre ammoniacal; SOULIER et DUMOULIN, RENON et MIGNON, d'autre part, emploient également la thérapeutique cuprique.

En Italie, FERRARI et SERONO, ce dernier en 1920-1921, utilisent des composés cyaniques et iodés de cuivre contre la tuberculose et la lèpre, avec des résultats satisfaisants. En particulier, SERONO se servait d'une cuproiodase, composé lipoïdique de cuivre, d'iode et de cholestérine, et ceci semble marquer le premier essai de métallothérapie cuprique où l'on se serve pour l'agent métal d'un support organique.

A partir de 1920, c'est l'Ecole Sud-Américaine qui doit retenir toute l'attention, tant par l'étendue de son champ d'expériences où s'illustrent une vingtaine d'expérimentateurs, par la continuité dans la méthode et par suite la possibilité de statistiques probantes, que par le fait de l'emploi nouveau du cuivre en combinaison organique.

Les auteurs sud-américains ayant publié sur ce sujet dès 1920, P. SEABRA, puis MEIRELLES, PAMPLONA, LIMA, GURGEL, GOMEZ, PECEGUEIRO, PEREIRA, PEDRO DE NORONHA, SOARES, FILHO, RONGEL, CERQUEIRA, FERREIRA, AMORIM ARESKY, NETTO, etc., se sont tous servis d'une solution de morrhuate de cuivre colloïdal.

Il convient de dire, d'ailleurs, que ces auteurs n'avaient pas cherché à préparer une combinaison organique qui permit au cuivre d'être utilisé en thérapeutique antituberculeuse; l'acide morrhuique, loin d'être considéré comme le support de l'agent métal, semblait, au contraire, l'élément actif. Il bénéficiait, en cela, de la longue suite de travaux des auteurs anglais aux Indes, qui, à la suite de ROGERS (1919), avaient tenté d'appliquer à la thérapeutique antituberculeuse les bons effets des dérivés de l'acide morrhuique sur la lèpre. Mais entre les mains de ces derniers, le morrhuate de soude avait présenté de sérieux et dangereux inconvénients d'administration.

En 1920, SEABRA préparait le morrhuate de cuivre colloïdal et entreprenait une très large expérience. Un résultat d'ensemble en a été publié par MOUZON auquel nous faisons de larges emprunts (*Presse Médicale*, 16 mars 1929). En ce qui concerne les tuberculoses ouvertes, une première statistique réunit les chiffres produits par MEIRELLES, PAMPLONA, LIMA et F.-D. GOMEZ. On y lit les résultats de la médication sur l'abondance des bacilles

de Koch dans les crachats. Ces auteurs auraient obtenu la stérilisation de l'expectoration dans les proportions suivantes :

	Tuberculoses ouvertes	Disparition des B.K.
MEIRELLES	17	5
PAMPLONA	4	2
SALGADO LIMA	18	9
F.-D. GOMEZ	12	2
Total	51	18

Soit un pourcentage de disparition des bacilles de 35 p. 100. Les temps de cure sont variables et on ne peut tirer aucune indication précise de durée. Les statistiques, en effet, ne précisent pas si les examens microscopiques ont été renouvelés, ce qui oblige à faire une réserve sur la possibilité de réapparition des bacilles de Koch.

En ce qui concerne la chute de la température, le pourcentage est plus fort :

	Cas fébriles traités	Chutes de température
MEIRELLES	13	7
PAMPLONA	4	3
SALGADO LIMA	28	25
Total.....	45	35

C'est-à-dire un succès dans 78 p. 100 des cas traités.

Par ailleurs, les mêmes auteurs signalent la disparition des signes fonctionnels, la reprise de l'appétit et du poids. GURGEL a eu également d'importants résultats radiologiques.

Dans l'ensemble, les résultats se traduisent ainsi :

Cures cliniques	34 p. 100
Cures relatives	23 —
Améliorations plus ou moins nettes	30 —
Améliorations nulles	13 —

En dehors de la tuberculose pulmonaire, le cuivre colloïdal n'a été que peu employé : par ARESKY, AMORIM (1928) dans le traitement des abcès froids, et par SAYAGO dans le lupus tuberculeux.

Si l'unanimité des auteurs s'était faite sur la bénignité ou même l'absence totale des accidents de la cuprothérapie, par contre le mode d'action restait mystérieux et suscitait des hypothèses discordantes.

§ III. — LE CERIUM

Le cérium n'est entré en thérapeutique antituberculeuse que depuis une dizaine d'années.

On connaissait, dès le début de ce siècle, les propriétés chimiques particulières des terres rares, on savait qu'ils agissent en catalyseurs pour favoriser des oxydations énergiques. A ce titre, le cérium avait été utilisé comme agent cicatrisant et kératoplastique dans un certain nombre d'affections externes.

C'est au nom de FROUIN que se rattachent les premiers travaux d'expérimentation systématique des solutions de sels cérïques; cet auteur a étudié l'action de ces solutions *in vitro*, sur les bactéries, les émulsions microbiennes et les solutions de toxines.

En 1920, il communiquait à l'Académie de Médecine un résultat d'ensemble de ses recherches; il avait, en particulier, obtenu *in vitro*, avec des solutions de sels cérïques à 1/1.000 un arrêt de développement des cultures de bacilles de Koch; à faibles doses, les bacilles prenaient un aspect granuleux et leur teneur en graisses s'abaissait de 40 p. 100 à 20 p. 100.

FROUIN expérimenta sur le cobaye neuf et sur le cobaye tuberculisé. Chez les premiers, l'injection de solutions de sels cérïques déterminait une leucocytose mono et polynucléaire avec augmentation de poids; chez les seconds, l'auteur nota une survie de plusieurs semaines par rapport aux animaux témoins. C'est à la suite de la publication de ces travaux qu'une expérimentation clinique fut entreprise par H. GRENET et H. DROUIN, et sur laquelle nous reviendrons.

Après FROUIN, BERLIOZ (de Grenoble), se servant de chlorure cérëux en solution à 10 p. 100, fit une nouvelle étude des propriétés bactériologiques du cérium et arrivait aux conclusions suivantes :

Le chlorure cérëux, à de très faibles doses, précipite les bactéries et les toxines microbiennes; cette propriété est exaltée vis-à-vis du bacille tuberculeux.

Voici, en effet, un tableau comparé de l'action précipitante des solutions de chlorure céreux sous des concentrations décroissantes, sur des émulsions bactériennes :

ÉMULSIONS	TITRE DES DILUTIONS							
	1/100	1/500	1/1.000	1/3.000	1/10.000	1/25.000	1/50.000	1/100.000
Staphylococcus	+	+	+	—	—	—	—	—
Bacille d'Eberth	+	+	+	+	—	—	—	—
Bacille de Koch.....	+	+	+	+	+	+	+	—

Le signe + indique qu'il y a eu précipitation.

Le signe — qu'il n'y a pas eu précipitation.

En ce qui concerne l'action sur les toxines microbiennes, le même auteur obtenait les résultats suivants :

D'abord, le chlorure céreux précipite les toxines de l'extrait aqueux de bacilles de Koch triturés et les toxines de la tuberculine brute, et ceci à la dose de 2 milligrammes de chlorure pour 0 gr. 10 d'extrait.

D'autre part, une très concluante expérimentation lui faisait admettre que les extraits toxiques ainsi précipités avaient perdu tout pouvoir toxique.

Sur deux cobayes tuberculisés depuis trente-cinq jours, l'un recevait 0 cc. 60 de tuberculine brute, l'autre 0 cc. 60 de tuberculine brute précipitée par le chlorure céreux. Le premier animal mourrait en quelques heures, le second survivait.

Ces résultats, comparables à ceux obtenus par FROUIN, vont se trouver confirmés quelques années plus tard par WALBUM au cours de ses recherches systématiques sur l'action antituberculeuse expérimentale des solutions de sels des différents métaux et de certains composés métalliques.

En 1926, WALBUM publiait une première classification des métaux d'après leur valeur thérapeutique vis-à-vis de la tuberculose.

Sur tout un lot de cobayes tuberculisés, WALBUM pratiqua des injections de solutions de nombreux éléments métalliques à des concentrations qui variaient et étudia ainsi l'action de chacun de ces éléments sur l'infection bacillaire.

Il s'agissait de savoir comment se comporteraient les animaux soumis à ces thérapeutiques. La marche de la tuberculose fut suivie surtout à l'aide de la courbe de poids. Puis les animaux qui avaient survécu furent sacrifiés et un examen histologique pratiqué.

De ces travaux, il résulta que la *majorité* des métaux, quelles qu'avaient été les concentrations employées, n'exerçait aucune action sur la tuberculose expérimentale du cobaye et que les animaux tuberculisés mourraient dans les délais ordinaires, mais que *certain*s métaux pouvaient donner une survie notable, et que quelques-uns, même, sous des concentrations définies, pouvaient guérir une tuberculose en évolution ou prévenir totalement l'installation d'une tuberculose.

Parmi les six métaux qui composèrent le dernier groupe, se place le cérium.

En 1928, Walbum refaisait des expériences plus précises, en n'opérant qu'avec les métaux reconnus les plus actifs au cours de cette première série d'essais. Et le cérium se revela parmi les plus efficaces.

Il fit ses expériences sur le lapin et le cobaye. Pour chaque métal, il tuberculisait huit lapins, dont quatre servaient de témoins.

Le traitement était entrepris trente-trois jours après la tuberculisation: par voie endoveineuse, on injectait la solution métallique à des doses telles qu'elle déterminât une faible réaction thermique (de 0 cc. 2, conc. mol. 0,001 à 2 cc. conc. mol. 0,001). Le traitement fut poursuivi quatre mois en moyenne. Pour le cobaye, le traitement fut conduit d'une manière à peu près équivalente (compte tenu des poids) et les résultats furent encore plus brillants: sur six cobayes tuberculisés et soumis au traitement, un seul mourut avec des signes de tuberculose. Les autres moururent très longtemps après sans signes de tuberculose.

Tels sont, brièvement exposés, les états de service du cérium dans le domaine de l'expérimentation physiologique et bactériologique. On conçoit que de pareils résultats aient pu engager les cliniciens à en faire l'essai sur le malade.

C'est, comme nous l'avons signalé, à H. GRENET et H. DROUIN que l'on doit les premières observations de traitement des tuberculeux par le cérium suivies de celles de RENON.

Les travaux de ces auteurs, effectués de façon très ordonnée, les ont amenés à cette notion que la médication cérique n'est pas applicable dans les formes aiguës ni dans les formes franchement fébriles de la tuberculose, — cas où les résultats restent d'ordinaire médiocres, — se bornant à un relèvement passager de l'état général. Toutefois, un autre expérimentateur, RENON, aurait obtenu de belles améliorations dans des poussées aiguës fébriles.

GRENET et DROUIN se servaient de sulfate cérique en injections intraveineuses, intramusculaires et sous-cutanées.

RENON a essayé l'ingestion et les voies intrarectale et intratrachéale.

Les réactions locales et focales pour ces auteurs ont été en général bénignes, lorsqu'il s'agissait de malades non en poussée évolutive fébrile; chez ces derniers malades, et en employant des doses faibles et espacées, la tolérance était variable.

Les résultats obtenus ont été, dans l'ensemble, excellents chaque fois qu'il s'est agi de tuberculoses chroniques. En particulier dans la tuberculose pulmonaire, on peut résumer ainsi la marche des améliorations :

Prétuberculose, — reprise du poids, retour de l'appétit, — extinction des signes de pleurite lorsqu'il y en avait.

Au stade de début, avec signes de condensation à un ou deux sommets, et expectoration bacillifère, on obtenait d'une façon presque régulière la stérilisation des crachats en bacilles de Koch, après deux ou trois séries d'injections, puis la cessation de toute expectoration, avec reprise de l'état général.

En présence de lésions caséeuses, le traitement a dû être poursuivi, plus longtemps mais avec de bons résultats. En quelques mois, on a souvent obtenu l'arrêt de l'expectoration et de la toux, la chute de la température, la reprise du poids et le retour à l'activité quasi normale. S'il n'est pas possible d'affirmer la guérison vraie des lésions, tout au moins cela équivalait-il à une

guérison clinique, puisque ces malades ont pu retrouver une vie sociale.

Nous avons dit plus haut que GRENET et DOUIN déconseillaient l'emploi du cérium dans les formes de tuberculoses pulmonaires avec poussées évolutives. De même dans les formes hyperpyrétiques, ou dans les formes cavitaires avec état général sévère, la médication qu'ils employaient a paru contre-indiquée.

Ces auteurs insistent encore sur cette notion que souvent l'amélioration attendue ne se manifeste pas dès la première série d'injections, et qu'il y a lieu de pratiquer, pour la voir apparaître, une deuxième, voire une troisième série.

En dehors de la tuberculose pulmonaire, ils ont traité avec succès un certain nombre de lupus, de tuberculoses verruqueuses, de gommès.

Les adénites leur ont fourni les plus beaux résultats. La guérison fut presque la règle, qu'il se fût agi d'adénites fistulisées ou non.

Enfin, en matière de tuberculoses viscérales ou ostéo-articulaires, leur expérimentation, encore qu'elle ait été favorable, n'a pas été assez étendue pour qu'on puisse en faire état. Et les auteurs concluent de la manière suivante :

« ...Résumant les résultats déjà obtenus et dont on ne saurait nier l'importance, notre méthode nous paraît susceptible d'entrer dans la pratique et de donner des succès que les autres traitements ne donnent pas, dans les mêmes cas, avec la même régularité. »

L'histoire de la thérapeutique des tuberculoses par les sels de cérium nous permet donc de conclure dans un sens favorable.

Les résultats de l'expérimentation physio-bactériologique sont probants et définitifs; ceux des essais cliniques sous certaines réserves d'indication autorisent de beaux espoirs. D'ailleurs, et on le verra plus loin, les expériences nouvelles que nous avons pu faire en nous servant du cérium sous forme de combinaison organique, recoupent parfaitement ces résultats et justifient l'introduction de l'élément cérium dans le complexe stérol que nous étudierons.

§ IV. — LE MOLYBDÈNE

Infiniment moins connu que ses devanciers, le molybdène vient de donner entre les mains de FLANDIN, LECOQ, MAISON et THI-ROLOIX, des résultats extrêmement intéressants et souvent très brillants. Dans le domaine physiologique, les études expérimentales de WALBUM, dont nous avons parlé à propos du cérium, avaient abouti à réunir, parmi l'ensemble des métaux, un groupe d'éléments actifs par excellence vis-à-vis de l'infection tuberculeuse expérimentale du cobaye et du lapin. Le molybdène avait pris rang parmi ces métaux sélectionnés.

Dans une série d'expériences sur le lapin et le cobaye tuberculisés, expériences analogues à celles qui ont été décrites à propos du cérium, WALBUM obtenait avec le traitement par les injections de sels de molybdène, les résultats suivants :

Sur quatre lapins tuberculisés et traités, un a été guéri de sa tuberculose, un autre est mort de broncho-pneumonie sans signes macroscopiques de tuberculose, les deux autres ont fait une tuberculose lente.

Sur six cobayes traités, deux sont morts de tuberculose mais trois cent quarante-cinq et quatre cent dix-sept jours après le début du traitement, un animal mort cinq jours après, sans tuberculose, un autre cinquante-cinq jours après; enfin, deux au bout d'un temps plus long : deux cent cinq et quatre cent trente-sept jours sans signes de tuberculose. Quand on connaît la sensibilité exceptionnelle du cobaye vis-à-vis du bacille de Koch, ces résultats, confirmés par la mort générale de tous les animaux témoins non traités *en un mois environ*, paraissent tout à fait remarquables.

De plus, même chez les animaux qui ne guérissent pas, l'auteur nota toujours un abaissement de la température.

WALBUM se servait, pour ces diverses expériences, d'une solution de molybdate d'ammonium. Les doses, par voie intraveineuse, variaient de 0 cc. 5 d'une solution de concentration moléculaire 0,001 à 0 cc. 4 d'une solution de conc. mol. 0,1.

Il paraît donc logique d'admettre, au moins dans le domaine de la tuberculose expérimentale, l'action antituberculeuse du molybdène. On est en droit de penser que le mécanisme intime de cette action, assez semblable à celle de l'ion cérium, consiste en une dissociation des éléments cireux du bacille et une neutralisation des nucléo-toxines.

Les essais cliniques du molybdène, sous une forme injectable par voie intraveineuse, ont donné à FLANDIN des résultats assez brillants pour que l'auteur ait pu se demander s'il ne s'agissait pas là du spécifique de la tuberculose.

Employé dans les cas avancés de tuberculoses pulmonaires, avec grosses lésions, grosse expectoration richement bacillifère et état général sévère, il a pu enrayer des poussées évolutives : la température baisse rapidement (et ceci est un des résultats les plus constants), le poids remonte. Les tests de bacilloscopie n'ont pas été moins probants : arrêt de l'expectoration, ou à un moindre degré, disparition progressive des bacilles de Koch dans une expectoration raréfiée.

AMAT (de Saint-Godard) a communiqué, en avril 1932, à la Société de Médecine de Montpellier ses résultats personnels ; il a fourni huit observations concernant toutes des cas très graves : tuberculoses fibro-caséeuses, cavitaires, avec grosse expectoration et mauvais état général ; ce qu'il a obtenu confirme les résultats de FLANDIN : en particulier, l'action a toujours été nette sur la température et surtout le poids qui remonte rapidement et largement. AMAT signale des augmentations de 6 et 8 kilos à la suite d'une seule série d'injections représentant environ 1 à 2 grammes de molybdène-métal. Quelques-uns de ces malades avaient été traités antérieurement par l'or, sans aucun succès.

Toutefois, cet auteur signale n'avoir obtenu que la diminution du nombre des bacilles de Koch dans l'expectoration et non leur disparition complète (sauf en un seul cas) : il n'a pu noter de modification des images radiologiques.

Interprétant les quelques échecs qu'il a dû enregistrer, il conclut ainsi :

« Dans la pathogénie de ces métallos-résistances interviennent des facteurs multiples tenant probablement aux réactions du tissu pulmonaire, du tissu lymphoïde et du système réticulo-endothélial.

« Nous ne pensons pas que les sels de molybdène constituent une médication spécifique antibacillaire, mais une médication modificatrice des lésions, surtout récentes. »

Il nous paraît prématuré, dans l'état actuel de l'expérimentation des sels de molybdène en clinique, de donner à leur indéniable action une signification pathogénique définitive; d'autres travaux seront nécessaires, mais d'ores et déjà, on est en droit de reconnaître au molybdène une place intéressante parmi les métaux prétendant avoir quelque action en phtisiothérapie.

CHAPITRE III

LES MÉTALLO-STÉROLS

IDÉE D'UNE METALLOTHÉRAPIE POLYVALENTE

Il suffit de se rappeler maintenant l'efficacité plus ou moins étendue, mais dans certains cas, indéniable, de chacune des médications en particulier : cuivre, cérium, molybdène, pour qu'apparaissent justifiés les essais de thérapeutique antituberculeuse par un complexe polymétallique qui réunirait ces divers éléments.

C'est ce qui a été tenté.

Cependant, nous ne sommes pas partis de l'idée *à priori* que puisque les constituants étaient efficaces, leur somme le serait aussi.

C'est à la faveur d'une expérimentation bactériologique et d'un rigoureux contrôle sur l'animal que E. CHARRON a pu, en étudiant systématiquement les métallos-térols, isoler d'une manière sélective, le cupro-stérol, le cério-stérol et le molybdo-stérol, comme étant les plus actifs vis-à-vis de l'agent tuberculeux.

Que chacun de ces éléments ait déjà sa place dans l'histoire de la thérapeutique antituberculeuse, c'est pour nous un heureux recoupement scientifique.

On doit attirer l'attention sur cet autre point de vue, à savoir que les activités des constituants se complètent sans s'exclure.

Il nous paraît, d'ailleurs, difficile d'admettre des interactions qui seraient négatives pour l'un d'eux; et l'expérience physiologique, pas plus que l'expérience clinique, ne permet de soulever

semblable hypothèse. Pratiquement, on peut donc totaliser ces différentes activités.

Or, précisément, si le cuivre, le cérium et le molybdène sont bien des éléments actifs contre la tuberculose et son bacille, et s'ils ont les uns et les autres une action catalytique différente et limitée, il nous semble que l'erreur fut de demander à l'un seul d'entre eux, ce que leur synergie pourrait donner.

D'autre part, il n'est que de jeter un coup d'œil sur l'ensemble des travaux relatifs aux différentes métallothérapies pour constater combien vite, après une période d'engouement plus ou moins intense, on a été amené à formuler des restrictions et des réserves, quand ce n'étaient pas des appels à la prudence. Et ceci n'incitait-il pas à penser que ces combinaisons minérales et organiques gagneraient à être revues.

D'où deux indications précises pour le chercheur :

1° Mettre au point des métallo-molécules actives et non toxiques;

2° Coordonner dans une même formule les actions catalytiques nécessaires à la destruction du bacille tuberculeux et de ses toxines, et à la modification du terrain infecté.

Or, au cours de longues recherches consacrées à ces questions, E. CHARRON a pu constater ceci :

« Les métaux et les métalloïdes forment, avec les stérols, des combinaisons stables, maniables, non toxiques et spécifiquement actives.

Certaines influences lumineuses et électriques, en particulier l'irradiation et l'effluation, sont susceptibles d'augmenter considérablement la spécificité de ces combinaisons en les transformant en composés *synioniques*, c'est-à-dire avec *ion activé*.

Parmi ces composés, il n'y en a pas un qui puisse à lui seul être considéré comme un spécifique-type de la tuberculose.

Toutefois, de leur étude thérapeutique méthodiquement poursuivie, on a pu conclure :

1° Que le cupro-stérol, le cério-stérol et le molybdo-stérol doivent, parmi les autres métallo-stérols, être retenus, le premier

pour son action antivégétative très nette sur le germe tuberculeux, les deux autres pour l'action destructive qu'ils exercent en association sur les éléments cireux et les nucléo-toxines bacillaires;

2° Que ces trois métallos-térois sont dépourvus de toute toxicité immédiate ou tardive et que leur utilisation ne provoque aucune réaction locale, focale ou générale;

3° Que leur réunion dans une même formule de solution huileuse a semblé réaliser, au moins théoriquement, une synergie de spécificité maximale, vis-à-vis de la tuberculose.

CUPRO-STÉROL

Le Cupro-Stérol ou *dicupro-cholestéryline* est une combinaison organique de cuivre et de cholestéryline qui répond à la formule globale : $C^{54} H^{80} Cu^2$.

Propriétés. — Le Cupro-Stérol est une poudre brune à reflets mordorés. Il est insoluble dans l'eau et dans l'acétone, mais, par contre, facilement soluble dans l'alcool éthylique, l'éther, le chloroforme, le tétrachlorure de carbone, la ligroïne, les huiles et les corps gras.

Analyse. — 1° Dosage du cuivre :

Le dosage du cuivre a été effectué, après minéralisation, soit par volumétrie, soit par gravimétrie :

a) Par volumétrie, en utilisant la méthode à l'iode basée sur la réduction du $Cu Cl^2$ par IK ;

b) Par gravimétrie : à l'état de $Cu S$.

Il a été trouvé de 14,4 à 14,5 p. 100 de cuivre.

2° Support organique :

Le Cupro-Stérol pur est soumis à l'ébullition prolongée avec une solution saturée de carbonate de sodium. La matière organique extraite est différenciée par l'acétone en :

a) Un insoluble qui représente le Cupro-Stérol non attaqué;

b) Une partie soluble.

La solution acétonique est évaporée à sec après filtration, puis on reprend par le chloroforme :

Réaction de Salkowsky $\left\{ \begin{array}{l} SO^4 H^2 \text{ rouge.} \\ CH Cl^3 \text{ orangé.} \end{array} \right.$

Réaction de Liebermann : Coloration rouge bleu vert.

Ces deux réactions sont exactement superposables à celles fournies par la *gamma* cholestéryline en solution chloroformique.

Constitution du Cupro-Stérol :

100 grammes de produit	}	14 gr. 4 à 14 gr. 5 de cuivre.
correspondent à		80 gr. 6 à 80 gr. 5 de <i>gamma</i> cholestéryline.

ce qui donne un rapport moléculaire de $\frac{2}{1}$ et démontre que deux atomes de Cu sont combinés à une molécule de *gamma* cholestéryline.

CHOLESTÉRYLINES

Il existe trois cholestènes qui se différencient les uns des autres par l'emplacement de leur double liaison.

Exemples : Cholestène normal :



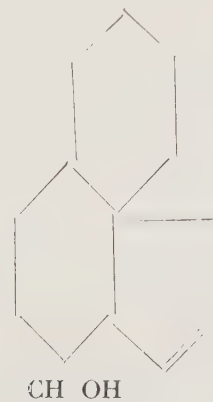
Pseudo-cholestène (a) :



Pseudo-cholestène (b) :



Trois cholestérols qui dérivent de ces trois cholestènes :
Cholestérol normal :



Allo-cholestérol (*a*) :



Allo-cholestérol (*b*) :



Et trois cholestérylines correspondant aux trois cholestérols ci-dessus et que l'on désigne par les lettres α , β , γ .

Les cholestérylines se préparent en déshydratant le cholestérol normal par l'acide sulfurique étendu d'un demi-volume d'eau.

La variété « *alpha* » cristallise en belles aiguilles blanches feutrées fondant à 240°. Elle est très soluble dans le chloroforme, le tétrachlorure de carbone, l'essence de térébenthine et presque insoluble dans l'éther.

La variété « *bêta* » se présente en fines lamelles de coloration jaune fondant à 255°. Elle est très soluble dans le chloroforme,

le tétrachlorure de carbone et un peu plus soluble dans l'éther que la cholestéryline « *alpha* ».

La cholestéryline « *gamma* » est un produit amorphe de coloration brun clair fondant à 127° et très soluble dans l'éther, le chloroforme et le tétrachlorure de carbone.

Réactions colorées.

De même que les stérols, les cholestérylines peuvent être identifiées et différenciées, soit par des réactions classiques du type Salkowsky ou Liebermann, soit par des réactions aux aldéhydes aromatiques ou hétérocycliques. Voici, en ce qui concerne chacune d'entre elles, celles que J. BEAUFILS a récemment mises au point :

Alpha cholestéryline :



Bêta cholestéryline :



— Réaction de Liebermann : Coloration gris bleuté très typique.

— Réaction aux aldéhydes : Si, dans la réaction de Liebermann, on ajoute quelques gouttes d'une solution à 1 p. 100 de diverses aldéhydes, on obtient un virage :

Au brun, avec le furfurol;

Au jaune brun, avec l'aldéhyde salicylique;

Au vert pâle, avec l'aldéhyde benzoïque;

Au vert jade, avec la vanilline.

Gamma cholestéryline :



— Réaction de Liebermann : Coloration rouge intense qui vire au violet améthyste, puis au vert foncé.

— Réaction aux aldéhydes : Les aldéhydes employées ont été : le furfurol, l'aldéhyde benzoïque, l'aldéhyde salicylique, la vanilline.

La réaction du type Salkowsky, avec addition à la solution chloroformique de cholestéryline *gamma* de deux gouttes d'une solution au centième de l'une ou l'autre de ces aldéhydes, permet d'obtenir, au niveau de la couche sulfurique, un *dichroïsme rouge vert* remarquable.

CÉRIO-STÉROL

Le Cério-Stérol est une *dichloro-cério-cholestéryline* de formule : $C^{54} H^{83} Ce Cl^2$.

Propriétés. — Le Cério-Stérol est un produit de couleur faiblement jaunâtre. Il est soluble dans les solvants organiques en général, à l'exception de la ligroïne, et soluble également dans les huiles et les graisses.

Analyse. — 1° Titrage du cérium :

a) Destruction de la matière organique au moyen du mélange $Na^3 K + Co^3 Na^2$;

b) Pesée de Ce à l'état de $O^2 Ce$.

2° Titrage du chlore :

Méthode de Charpentier-Volhard après minéralisation.

Voici les chiffres obtenus :

Cérium : moyenne 14,8 p. 100;

Chlore : moyenne 7,5 p. 100;

Matière organique : moyenne 78,2 p. 100.

Ce qui donne les rapports moléculaires suivants :

Ce	0,104	1
Cl	0,206	2
Ce	0,104	1
Mat. org.	0,106	1
Cl	0,206	2
Mat. org.	0,106	1

Il y a donc dans une molécule de Cério-Stérol :

Une molécule de cholestéryline *gamma*;

Un atome de cérium;

Deux atomes de chlore.

MOLYBDO-STÉROL

Le Molybdo-Stérol répond à la formule : $C^{54} H^{82} Mo Cl$, ce qui en fait, au point de vue chimique, une *chloro-molybdo-cholestéryline*.

Propriétés. — Le Molybdo-Stérol est un corps de couleur brun verdâtre soluble dans l'éther, le chloroforme, le tétrachlorure de carbone, les huiles, les graisses, etc., et insoluble dans l'acétone.

Analyse. — 1° Titrage de Mo :

Destruction de la matière organique au moyen du mélange $Na^3 K + Co^3 Na^2$. Le molybdène passe à l'état d'acide molybdique. On le transforme en molybdate d'ammonium puis, par double décomposition en milieu acétique, en molybdate de plomb. Le molybdate de plomb est alors recueilli, lavé et séché. On brûle le filtre, on calcine légèrement et on pèse.

2° Titrage du Cl (méthode de Charpentier-Volhard) :

Malgré la difficulté qu'il y a à purifier le *Molybdo-Stérol* d'une façon *absolue*, on obtient des résultats qui approchent de très près les chiffres théoriques :

Exemple : Mo : moyenne 10 p. 100;

Cl : moyenne 3,9 p. 100.

Matière organique : moyenne 86,1 p. 100.

Ce qui donne, comme rapports moléculaires :

Mo	0,104	1
Cl	0,109	1
Mo	0,104	1
<i>Gamma chol.</i>	0,110	1
Cl	0,109	1
<i>Gamma choles.</i>	0,110	1

et correspond par conséquent à une *chloro-molybdo-gamma-cholestéryline*.

ACTIVATION DES MÉTALLO-STÉROLS

La théorie de E. CHARRON sur l'*activation* des *métallo-stérols* par les rayons ultra-violets et l'effluve s'appuie sur des lois connues et des *idées nouvelles*, dont nous résumons seulement ici les données principales afin de ne point dépasser les limites que nous avons cru nécessaires de nous assigner :

1° La théorie des *quanta* de PLANCK veut que l'*émission d'énergie*, énergie lumineuse ou autre, ne se fasse pas d'une manière continue, mais par quantités finies, par *quanta*, chaque *quantum* étant proportionnel à la fréquence de la source émettrice considérée;

2° La structure *corpusculaire* de l'électricité (électron de LORENTZ, *électrosome* de E. CHARRON) et celle de la lumière étant admises (mécanique ondulatoire de LOUIS DE BROGLIE), on peut donc considérer la matière comme de l'*énergie condensée*, l'électron comme une *particule d'électricité*, le photon ou *photosome* comme une *unité* ou *quantum d'énergie lumineuse* et l'électrosome comme une *unité* ou *quantum d'énergie électrique*;

3° En tant que particule d'électricité, l'électron de matière représente un système d'électrosomes *résolu*, c'est-à-dire condensé, alors que le photon, ou électron de lumière, représente un système d'électrosomes *diffus*;

4° Un atome de matière normale résulte d'une condensation normale plus ou moins multiple de *quanta* d'énergie. Les groupements d'atomes constituent les molécules. Dans une molécule, les atomes sont liés intimement entre eux non seulement par leurs liaisons de *covalence*, mais aussi par des *valences secondaires* de nature *électrostatique*;

5° L'atome de matière *active* ou *radio-active* est un atome de matière normale qui, sous des influences particulières, a intégré intra ou interélectroniquement des électrosomes *libres*. C'est un système en *résolution* (retour à la normalité par libération successive des *quanta* d'électricité surincorporés);

6° Lorsqu'une masse électrique concentrée en un point se trouve dans le voisinage d'un système de points électrisés, soit isolés, soit réunis en un corps conducteur unique, elle subit une attraction ou une répulsion de la part de chacun des points du système. Toutes ces actions sont des forces concourantes qui ont une résultante unique. C'est cette résultante, attractive ou répulsive, qu'on appelle *force électrique* au point considéré. La force électrique en un point varie évidemment, en grandeur et en direction, avec la position du point par rapport au système électrisé. La portion de l'espace où la force électrique provenant de ce système a une valeur finie et déterminée, s'appelle *champ électrique* du système.

On appelle *intensité du champ électrique* en un point la valeur de la force attractive ou répulsive qui s'exercerait en ce point sur l'unité d'électricité positive.

Lorsque la force électrique a la même direction en tous les points du champ, on dit que le champ est *uniforme* et l'on démontre que, dans ce cas, la grandeur de la force y est aussi constante;

7° L'irradiation de l'ergostérine donne, à côté de la *vitamine D*, de la *lumistérinte*, des *suprastérines* 1 et 2, de la *tachystérine* et une *substance 248*, produits qui correspondent tous, au point de vue chimique, à la formule $C^{28}H^{44}O$ et ne diffèrent les uns des autres que par les positions respectives de leurs trois doubles liaisons.

Cette action s'explique de la façon suivante :

En agissant sur une matière organique particulièrement réceptrice, les rayons ultra-violets créent, par *intégration* d'électrons de lumière ou photosomes, un système actif en *résolution constante*. Dans ce système, la *force attractive* de chacun des champs

électriques moléculaires est modifiée en puissance et en direction, les éléments atomiques subordonnés à ces forces passent d'un champ à un autre et de cette migration résulte un *déplacement parfois considérable* des doubles liaisons préexistant dans la matière non irradiée;

8° Lorsqu'il s'agit d'un complexe organo-métallique du genre des *métallo-stérois*, l'irradiation apparaît impuissante à provoquer l'*activation* de l'élément métallique combiné. L'effluve seule, employée sous certaines conditions de temps et de milieu, est susceptible de remplir ce but (il semble y avoir alors *incorporation d'électrosomes*);

9° En agissant sur l'un ou sur l'autre des *métallo-stérois*, l'irradiation et l'effluve, utilisées dans l'ordre de cette énumération, ne modifient pas chimiquement la molécule, elles la modifient *physiquement*. Ainsi que nous venons de le dire, il résulte de leur action *un système actif en résolution constante* à la fois organique et minéral, c'est-à-dire *un mouvement intra-atomique et intramoléculaire générateur d'une énergie potentielle* dont la décharge, plus ou moins lente, provoque *des actions catalytiques puissantes et nettement déterminées*.

CHAPITRE IV

ÉTUDE CLINIQUE DES MÉTALLO-STÉROLS

Dans ce chapitre, nous donnerons d'abord quelques brèves indications sur la manière d'employer ces métallos-térols; dans un deuxième paragraphe, nous envisagerons les indications.

Un troisième paragraphe contiendra l'ensemble de nos résultats avec un essai de statistique.

Finalement, nous signalerons les accidents de cure rencontrés dans l'application du traitement. Ils sont extrêmement réduits; nous les opposerons à ceux qu'on peut redouter avec les autres agents chimiothérapeutiques.

I. — POSOLOGIE

Les métallos-térols synioniques s'emploient comme les autres solutions huileuses utilisées en thérapeutique, c'est-à-dire que la voie d'administration ordinaire est la voie intramusculaire; on pratique les injections dans la fesse suivant la technique habituelle.

Nous avons procédé dans nos essais, et cela, sur les instigations de ceux qui ont amené le complexe à sa forme d'emploi thérapeutique (1), de la manière suivante :

Une première série de vingt-quatre injections de 5 cc. tous les jours. Puis repos de vingt-quatre jours, et reprise d'une nouvelle série de vingt-quatre injections, pratiquées tous les deux jours, soit quarante-huit jours. En tout, depuis la première injection jusqu'à

(1) C.B.K. de Sfét.

la fin de la deuxième série, quatre-vingt-douze jours, c'est-à-dire trois mois.

Ces deux premières séries étant suivies d'une à deux autres si besoin au rythme d'une injection tous les deux jours.

Il va de soi que ce schéma de cure n'a rien d'absolu, et qu'on peut le modifier suivant l'évolution d'une amélioration éventuelle ou suivant la réceptivité du malade.

Nous avons ainsi eu l'occasion de constater chez un malade avancé, grand cachectique, avec syndrome cavitaires bilatéral, et pourtant presque apyrétique, une légère élévation de température dans les heures qui suivaient l'injection, alors que nous la pratiquions tous les jours; ce phénomène jusque là régulier disparut quand on fit les injections de trois jours en trois jours.

De même, il nous a été donné de pouvoir, chez des sujets que la première série avait nettement améliorés, et qui s'étonnaient qu'on doublât pour la seconde l'intervalle des injections, pratiquer cette deuxième série d'une manière quotidienne, sans aucun incident et avec de bons résultats.

Ce qu'il faut recommander, c'est d'éviter de pratiquer simultanément sur le même malade un autre traitement comportant des injections intramusculaires. Lorsqu'il s'agit de malades très décharnés, nous avons eu l'occasion de le constater, l'injection de 5 cc. d'une solution huileuse dans la fesse est presque toujours douloureuse. Nous avons fait pratiquer les injections dans le muscle de la face antérieure de la cuisse *et même simplement dans le tissu sous-cutané*, et ce sans inconvénient. Nous avons aussi pu mener à terme des traitements que ces malades refusaient pour des raisons parfaitement compréhensibles.

On voit que cette thérapeutique est facile à appliquer et la voie musculaire ou la voie sous-cutanée étant utilisable, ce traitement devient encore plus simple à mettre en jeu.

II. — INDICATIONS DES MÉTALLO-STÉROLS

Les essais de traitement entrepris depuis plusieurs mois avec les métallos-térols, et par un certain nombre d'expérimentateurs, ont porté à peu près sur toutes les formes et toutes les localisations de la tuberculose.

Personnellement, nous nous sommes plutôt attachés aux tuberculoses pulmonaires, et parmi celles-là, aux cas avancés ou très nets, souvent avec bilatéralisation, ou bien avec pneumothorax thérapeutique : toujours il s'agissait de tuberculoses confirmées par la radiographie, par la présence de bacilles dans les expectorations.

Nous pouvons dire que, pratiquement, il n'y a pas de contre-indication à l'institution d'un traitement par les métallos-térols.

L'absence de toute toxicité, même après une cure prolongée, le caractère nettement actif des métallos-térols vis-à-vis de l'infection, la précocité des résultats dans les cas les plus favorables sont autant d'arguments pour en faire profiter la majorité des bacillaires.

On peut dire que sur un groupe de tuberculeux donnés, sans triage préalable, tel qu'il est, par exemple, fourni par certaines salles d'hôpitaux parisiens, l'application des métallos-térols pourra revêtir sans inconvénients un caractère général et systématique.

Voici, d'une manière un peu schématique, les indications que les différents expérimentateurs et nous-même avons eu à poser :

Indications dans la tuberculose pleuro-pulmonaire.

D'une manière générale, toute tuberculose pulmonaire *au début*, c'est-à-dire toute la gamme clinique des « imprégnations » est justiciable d'un traitement, tel que celui par les métallos-térols, puisqu'il ne comporte aucun risque en lui-même. Là se placent les pleurites, les bronchites « traînantes », avec chute de l'état général, les suspicions radiologiques, et tout ce qui éveille l'idée d'un début de tuberculose pleuro-pulmonaire. Il va de soi que,

dans ces cas de début, il importe d'agir vite et fort et que la cadence journalière des vingt-quatre premières injections s'impose. En outre, la cure hygiéno-diététique, le repos, l'aération, et tout le cortège classique des soins conservent leur haute valeur; la chimiothérapie par les métallo-stérois sera un des éléments de réussite, mais ne prétend pas s'arroger le pouvoir de guérir, envers et contre des indications hygiéniques défavorables.

Pour les tuberculeux reconnus :

Ce que nous disons de la cure hygiéno-diététique reste valable au premier chef pour la collapsothérapie, qui est évidemment et jusqu'à nouvel ordre l'acte primordial du traitement de la tuberculose pulmonaire, dès que ses conditions d'instauration semblent remplies. *Mais, cela, sans préjudice d'un traitement médicamenteux :* nous avons pu ainsi administrer des métallo-stérois à des porteurs de pneumo-thorax thérapeutique récent, chez lesquels l'amélioration se faisait mal ou ne se faisait pas, et cela avec d'excellents résultats.

Quant aux *porteurs de pneumo-thorax anciens, aux tuberculeux stabilisés*, chez lesquels les phénomènes évolutifs paraissent suspendus, ils peuvent sans risque être soumis à une cure chimiothérapique.

Enfin, reste le très grand champ d'observation des *tuberculoses bilatérales*. Là, l'indication de la médication chimique ne peut faire aucun doute, puisqu'en définitive c'est la seule possibilité de guérison. Nous faisons abstraction des guérisons spontanées dont le pourcentage reste à 5 p. 100, après les statistiques effectuées dans le service du Professeur Léon BERNARD, et portant sur plusieurs centaines de malades et sur plusieurs années.

Les observations que nous avons pu prendre ont porté surtout sur ce genre de cas nettement bilatéraux, souvent très avancés; nous considérons qu'actuellement, on se doit de tenter la cure par les métallo-stérois sur de tels malades; les incidents sont pratiquement nuls et les résultats, sur lesquels nous nous étén-

drons, réellement encourageants. Y a-t-il un moment favorable à l'institution de la première série d'injections ? Nous nous sommes posé cette question. Souvent la courbe thermique du tuberculeux pulmonaire revêt un caractère ondulatoire à grandes périodes, pour employer un langage emprunté à la physique, c'est-à-dire que la courbe qui passerait par les maxima du soir répond plus ou moins nettement à un type périodique, les distances entre sommets, ou acmé de la poussée évolutive fébrile, variant de quinze à trente jours. Quand on commence le traitement au moment où la poussée est à son acmé, on risque d'interpréter faussement, dans un sens favorable à la médication, ce qui n'est qu'une sorte de défervescence normale. Et si on débute au point le plus bas, on conclut à l'insuccès parce qu'on verra apparaître et évoluer la poussée fébrile (d'ailleurs généralement moins grave) et l'on pourrait faussement conclure à l'inefficacité de la thérapeutique.

Nous estimons donc que le choix d'une date pour l'institution du traitement, tiré de l'examen de la courbe thermique, ne présente pas grosse importance.

Cependant lorsqu'il s'agissait de première série, nous avons attendu la fin des hautes pyrexies pour faire l'injection initiale.

En résumé, on doit tenter un traitement par les métallo-stérols devant toute tuberculose pulmonaire, à quelque stade d'évolution qu'elle se présente.

Ce traitement chimiothérapique ne doit pas faire oublier la cure hygiéno-diététique d'une part, d'autre part et surtout la collapsothérapie dont il se fait alors l'utile adjuvant.

Enfin, lorsque pour une raison ou pour une autre, les procédés mécaniques n'ont pu être mis en œuvre, il faut essayer ce traitement. Si l'on n'obtient pas un heureux résultat à coup sûr, au moins a-t-on la satisfaction de ne pas abandonner le malade, et d'aborder la lutte avec le maximum de possibilités pour le minimum de risques.

Indications dans les autres formes de tuberculose.

Nous avons employé également les métallos-térois dans des tuberculoses non pleuro-pulmonaires, mais notre expérience personnelle fut limitée, considérant comme plus intéressant l'étude de ce complexe dans la tuberculose de l'appareil respiratoire.

Nous savons qu'un travail est actuellement en cours sur l'emploi des métallos-térois en dermatologie, aussi ne citerons-nous qu'un cas d'érythème noueux d'évolution très favorable que nous avons constaté (Lariboisière).

Au point de vue de la tuberculose osseuse et des fistules tuberculeuses, nous avons nous-même obtenu d'excellents résultats (voir obs. 15); mais cette étude a surtout été poursuivie par M. PESCAROLO, interne dans le service de M. RICHARD, à l'Hôpital maritime de Berck.

Cet auteur, dans un travail d'ensemble sur le traitement des tuberculoses ostéo-articulaires fistulisées, constate que le complexe qui nous occupe est indiqué dans tous les cas de fistules tuberculeuses, les résultats étant toujours très appréciables.

Voici comment M. PESCAROLO envisage le traitement, chirurgical et médical, des fistules ostéo-articulaires :

« On peut schématiquement distinguer deux cas :

« *Le premier* où la tuberculose ostéo-articulaire n'est pas influencée dans son évolution par la fistulisation;

« *Le deuxième* où la fistulisation aggrave le pronostic de la tuberculose.

« *Dans le premier cas*, l'abcès s'est ouvert; il est apparu une fistule courte drainant parfaitement bien la lésion (souvent une ostéite). La fistule traitée aseptiquement n'entraîne aucune atteinte de l'état général.

« Elle pose cependant des questions thérapeutiques. Si l'intervention est décidée, la présence d'une fistule gêne la voie d'abord, et le fait qu'il s'agit de tuberculose ouverte peut faire discuter l'opportunité d'une fermeture complète ou incomplète de la plaie. Dans d'autres cas, on peut tenter d'enlever en bloc largement la

lésion osseuse, l'abcès et le trajet fistuleux. Cette intervention n'est rationnelle et ne donne des résultats que si l'on enlève largement le foyer en passant en tissu sain.

« Souvent, malgré une parfaite guérison de la lésion ostéo-articulaire, il persiste une fistule tenace et qui continue à vivre pour son propre compte. Quelquefois, la persistance de la fistule est expliquée par la présence d'un séquestre bien isolé et dont l'ablation faite simplement guérira la fistule.

« *Dans le deuxième cas*, l'aspect de la maladie a été aggravé par la fistulisation. Les fistules sont, dans ces cas, longues, à trajets tortueux; elles drainent mal le foyer.

« Ou bien elles sont multiples et la suppuration est abondante, l'état général décline rapidement.

« La température oscille largement; l'amaigrissement, l'anémie, la pâleur signent l'intoxication.

« Plus ou moins rapidement apparaissent les symptômes de dégénérescence amyloïde, tels que : splénomégalie, hépatomégalie, albumine, urée sanguine dépassant le dosage normal, et si aucun traitement n'est appliqué, l'issue est fatale. (Il est cependant curieux de remarquer que la dégénérescence amyloïde ne présente pas chez l'enfant le caractère fatal qu'elle prend chez l'adulte et que, bien traités, les signes graves tels qu'urémie, splénomégalie peuvent régresser.)

« Devant une atteinte grave de l'état général au cours d'une tuberculose ostéo-articulaire, il faut préciser si cette aggravation provient d'une surinfection produite par l'intermédiaire des fistules ou bien tient à l'allure aiguë de la tuberculose qui brûle les étapes. S'il s'agit d'une infection secondaire, l'état général est profondément atteint et le seul traitement de mise est l'intervention chirurgicale.

« Les formes graves de la tuberculose ostéo-articulaire fistulisée se voient souvent au cours des coxalgies où l'atteinte de l'état général est telle qu'elle commande une résection de hanche presque d'urgence.

« *Au cours de Pott.* — Citons dans ce cadre les fistules apharyngiennes à la suite d'abcès rétropharyngien de Pott sous-occipital.

« *Au niveau* des tuberculoses ostéo-articulaires du cou-de-pied, avec un aspect si grave que l'on est forcé de recourir à l'amputation.

« Le traitement de ces tuberculoses ostéo-articulaires fistulisées est donc commandé par l'évolution, l'état général, — par l'abondance de la suppuration et l'allure même de la tuberculose, — l'aspect de la fistule.

« En dehors des différentes indications opératoires que chaque cas peut poser, il existe de nombreux cas où seul le traitement médical est de mise. Dans tous les cas, du reste, le traitement médical doit être l'adjuvant de l'acte opératoire.

« De nombreux médicaments ont été tour à tour proposés, adoptés et critiqués afin, soit d'enrayer la gravité de l'évolution générale, soit de tarir la suppuration et de modifier l'aspect local. Outre les multiples reconstituants en usage de tous temps, on a tenté :

« Soit des médications spécifiques biologiques (bactériothérapie, toxinothérapie, opothérapie);

« Soit des médications chimiothérapiques. Parmi les premières, nous citerons l'antigène méthylique dont les résultats ont été très inconstants; parmi les secondes, on a publié quelques améliorations grâce au cinnamate de benzyle.

« La multiplicité des traitements employés prouve leur inefficacité. A côté d'eux, vient de s'imposer un nouveau médicament dont l'emploi nous a donné d'excellents résultats.

« Il s'agit d'une préparation qui « réunit dans sa formule des « ions activés de cuivre, molybdène et cérium, fixés sur des « stérols spéciaux »; ce produit s'emploie en injections intramusculaires de 5 cc. à faire tous les jours pendant vingt jours (deux à quatre séries).

« Nous avons eu l'occasion d'appliquer ce traitement avec l'autorisation de notre maître RICHARD, à l'Hôpital Maritime de Berck-Plage.

« Il est à remarquer qu'il n'entraîne aucune réaction ni locale ni générale. »

Suivent plusieurs observations que nous rapportons au chapitre des résultats.

III. — RESULTATS ET OBSERVATIONS DANS LA TUBERCULOSE

PLEURO-PULMONAIRE

Il nous paraît nécessaire, au début de ce chapitre, de rappeler ce que nous avons dit dès les premières pages de ce travail, à savoir :

Que ceux qui nous ont aidé à le mener à bien, en nous apportant le tribut de leurs observations personnelles, ont eu, autant que nous-même, le souci de la rigueur de leurs résultats, fût-ce au détriment de la statistique;

Que, puisqu'il s'agit de thérapeutique, et de thérapeutique anti-tuberculeuse, la plus grande prudence est de mise dans l'interprétation des résultats;

Qu'en conséquence, nous nous bornerons à l'énoncé strict des faits que nous avons pu noter ou contrôler.

Ceci posé, comment peut-on envisager l'analyse de résultats en matière de traitement de la tuberculose et particulièrement de la tuberculose pulmonaire ?

On peut parler de guérison lorsqu'il y a reprise durable d'une vie sociale normale et que les éléments cliniques, radiologiques et bacilloscopiques sont en faveur d'une cicatrisation des lésions. Encore faut-il toujours formuler des réserves d'avenir. En dehors de ces cas, on peut schématiquement envisager :

1° Des améliorations continues avec possibilité de consolidation ultérieure;

2° Des améliorations passagères;

3° Des échecs.

Ces échecs peuvent être partiels ou totaux suivant qu'ils portent sur tout ou partie des différents éléments qu'on a coutume de surveiller dans les tuberculoses pulmonaires et qui sont les critères de la marche de l'évolution :

Les signes stéthacoustiques;

Les signes physiques et fonctionnels;

Les signes radiologiques;
Les enseignements de la courbe thermique;
Les variations du poids;
La bacilloscopie.

D'autre part, remarquons qu'une tuberculose unilatérale avec pneumo-thorax et traitée en milieu sanatorial est probablement plus à même de servir la cause d'une chimiothérapie associée, qu'une tuberculose fibro-caséeuse bilatérale soignée dans un hôpital ou un centre de lutte antituberculeuse de Paris.

Les observations qui nous ont été communiquées et celles que nous avons pu prendre nous-même ne concernent pratiquement que des cas sévères, bilatéraux, évolutifs, et avec riche symptomatologie. Là où ils sont favorables, les résultats n'en sont que plus probants.

Voici maintenant ce que nous avons pu observer, au cours du traitement par les métallo-stéroïdes, sur chacun des tests d'évolution énumérés plus haut :

a) Action sur l'état général.

Nous débutons par celle-là parce qu'elle ne manque pour ainsi dire jamais; au bout de cinq ou six injections, il y a reprise de l'appétit, reprise des forces, retour à l'euphorie; tout cela, plus ou moins net, mais indéniable.

Encore qu'on puisse objecter le caractère influençable de ces malades, nous avons vu chez certains s'opérer de véritables redressements psychiques, parce qu'ils éprouvaient pour la première fois depuis longtemps la sensation de faim et de mieux être.

Sur quarante malades, il ne s'en est trouvé guère que six dont l'état général ne fut favorablement influencé.

b) Action sur les signes stéthacoustiques.

Considérée sous l'angle de la statistique, elle s'est trouvée beaucoup plus irrégulière que la précédente. Les malades traités présentaient tous des symptômes cliniques abondants et nets.

Pratiquement, chaque fois qu'on a pu noter une amélioration d'ensemble, les signes stéthacoustiques se sont éteints graduellement, soit en totalité, soit partiellement; les signes d'assèchement sont les plus précoces : disparition des gargouillements, disparition progressive des râles muqueux, ou rétrécissement de leur zone d'audibilité.

c) Action sur la courbe thermique.

Cette action est remarquablement constante et précoce. C'est là probablement qu'on put enregistrer les résultats les plus formels et les moins discutables.

Voici sur quarante malades traités ce que l'on a obtenu :

Malades traités.	Chute de temp. immédiate.	Chute de temp. tardive.	Pas de résultat.
— 40	— 16	12	— 12
%	40 %	30 %	30 %

Il n'a été considéré comme chute vraie de température que des abaissements d'au moins 1°5, par exemple de 39° vespéral à 37°5 vespéral.

Par chute immédiate, il faut entendre un résultat constatable dans les trois premiers jours de traitement; pour une chute tardive, il faut attendre de dix à quinze jours.

On pourrait aussi distinguer en chutes de température lentes et rapides, suivant que la courbe s'abaisse en plusieurs jours ou du jour au lendemain.

Nous pensons qu'on peut évaluer ces deux modes de chute à la même proportion pour chacune des catégories de cas favorables, ce qui fait :

Chute immédiate rapide	20	p. 100
Chute immédiate lente	20	—
Chute tardive rapide	15	—
Chute tardive lente	15	—

des cas traités.

Evidemment, ces résultats qui portent sur un nombre relativement restreint de cas ne peuvent prétendre être définitifs. C'est simplement ce que nous avons nous-même observé.

Voir les deux courbes des observations 11 et 13.

Nous signalons que le malade désigné par la première courbe était porteur de très grosses lésions avec état général sévère. Il a quitté l'hôpital sur sa demande après deux séries de métallo-stérois et apyrétique (37°2 le soir).

Enfin, sur le total de quarante cas, on a pu deux fois constater une élévation de la courbe thermique, la première fois dès la première injection, la seconde fois après la quatrième. Il s'agissait de malade en période terminale. Nous citons ces deux cas par souci de rigueur.

d) Action sur le poids.

Quand les métallo-stérois n'auraient, ce qui n'est d'ailleurs pas le cas, sur les tuberculeux que le seul pouvoir de leur faire gagner quelques kilogrammes, ils auraient déjà droit à la considération.

Cette augmentation de poids est un élément assez constant dans l'ensemble de nos observations.

Il s'agit naturellement d'augmentations de toute grandeur, depuis 1 kilo jusqu'à 12 kilos.

Le maximum que nous avons noté nous-même est précisément de 12 kilos, résultat obtenu en trois mois avec un total de vingt-quatre injections de 5 cc.

En moyenne, ces augmentations de poids sont de deux à trois kilogrammes, et le temps qu'on met pour y atteindre se chiffre à peu près par six à dix semaines, c'est-à-dire le délai nécessaire pour pratiquer deux séries de vingt-quatre injections.

Voici quelques chiffres à cet égard :

Malades pesés.	Augm. de poids.	Résultat nul.	Fléchissement du poids.
21	11	6	4
%	52,4 %	28,6 %	19 %

e) Action sur la bacilloscopie.

Notre observation a porté sur un total de dix malades dont les expectorations étaient régulièrement contrôlées.

Tous les examens ont été faits après homogénéisation. Nous n'avons pu noter que deux négativations indiscutables, et six raréfactions, dont le taux (évalué en bacilles par champ) a été confirmé par plusieurs examens. Ce qui se traduit par :

Sterilisation	20 p. 100
Raréfaction	60 —
Résultat nul	20 —

Il est certainement un peu osé de parler de pourcentage, quand on ne peut s'en rapporter à plus de dix cas. C'est pourquoi, là encore, nous donnons ces chiffres sans commentaire.

f) Modification radiologique.

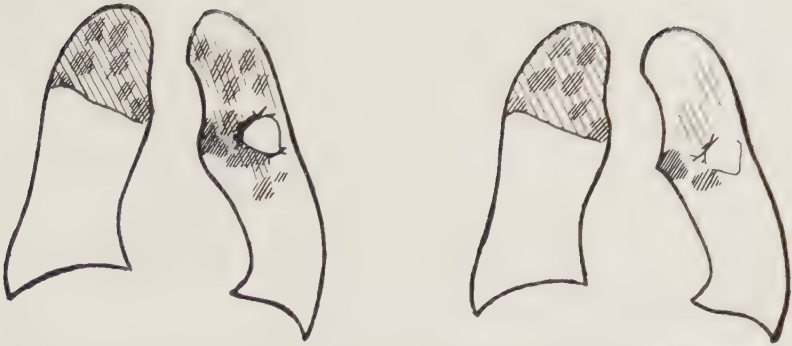
Tous les malades soumis au traitement par les métallo-stéroïdes ont été radiographiés avant et après la première ou les deux premières séries d'injections.

D'une manière générale, ce qui a pu être constaté dans les cas favorables, c'est la disparition ou l'effacement des lésions jeunes, des lésions d'extension : les infiltrations para-hilaires, les opacifications légères au voisinage d'une lésion nette (caverne, par exemple), les ombres ganglionnaires médiastinales.

On trouvera ci-après deux schémas caractéristiques à cet égard.

Il n'est évidemment pas question de voir s'effacer des lésions fibreuses anciennes.

En résumé, dans la tuberculose pleuro-pulmonaire, compte tenu de l'examen de tous ces différents critères d'évolution, on peut se rallier à peu près aux chiffres suivants :



Mlle S..., 19 ans. — Atteinte ulcéro-caséuse bilatérale avec grosse spéléonque à gauche, lobite supérieure droite, et lésions envahissantes à gauche. Quarante-huit injections de métal-stérois. Net éclaircissement du champ gauche. Spéléonque à contours nettement plus flous.

Dans un premier groupe, on fera rentrer les cas de tuberculose pulmonaire évolutive, avec conservation de l'état général, et apyrexie ou pyrexie inférieure à 38° :

Cas traités : 12.

Améliorations continues avec possibilité de consolidation ultérieure	8 ou 66	p. 100
Améliorations passagères	2 ou 16,5	—
Echecs, aggravations	2 ou 16,5	—

Dans un second groupe, on classera les tuberculoses bilatérales évolutives avec signes généraux d'infection marquée :

Cas traités : 28.

Améliorations continues avec possibilité de consolidation ultérieure	11 ou 39	p. 100
Améliorations passagères	10 ou 35,5	-
Echecs, aggravations	7 ou 25,5	—

C'est-à-dire que, grossièrement, on peut espérer devant des tuberculoses au début deux tiers de bons résultats pour un tiers de mauvais ou de douteux, et que pour des tuberculoses graves et avancées, la proportion devient à peu près inverse.

Les observations qui suivent illustrent bien cette activité des métal-stérois dans la tuberculose pulmonaire.

Ces observations ont été recueillies principalement dans les hôpitaux de l'Assistance publique de Paris, à Bichat, à Lariboisière, à La Charité, à l'Hôtel-Dieu.

Nous exprimons ici nos remerciements aux médecins qui nous ont reçu et aidé dans leurs services, et ont ainsi facilité notre travail.

Nous n'avons pas cru devoir publier toutes les observations. Certaines ne présentent que des modifications partielles, sur la fièvre ou le poids; d'autres, prises sur des malades en période ultime, ont été interrompues par des décès.

OBSERVATION N° 1 (Hôpital de La Charité).

Mme B..., âgée de 33 ans, entre dans le service le 22 janvier 1932, pour tuberculose ulcéro-caséuse du sommet droit. En effet, depuis à peu près deux mois, la malade avait présenté les signes classiques d'imprégnation bacillaire : état subfébrile avec frissons, asthénie, amaigrissement, anorexie, sueurs nocturnes. De plus, un point de côté siégeant au niveau de l'omoplate droite est apparu, s'accompagnant de toux, mais avec une expectoration très minime.

L'examen à l'entrée précise les présomptions de l'interrogatoire et chez cette malade on constate tout d'abord une notable diminution du murmure vésiculaire sur toute l'étendue des deux champs pulmonaires. Cependant, c'est au sommet droit que les troubles stéthacoustiques sont les plus nets :

En arrière :

Matité de toute la région apicale ;
Respiration très soufflante;
Retentissement de la voix;
Eclat caractéristique de la toux;
Pectoriloquie aphone.

En avant :

Peu de chose, mais après la toux des craquements assez nombreux.

Par ailleurs, le sommet gauche ne semble pas présenter de lésion de ramollissement, le pouls est rapide comme c'est l'habitude dans la bacillose, la pression artérielle est normale : 11-7 au Vaquez. L'état général est assez touché, la malade pèse 37 kg. 200, la température atteint 38°4 presque tous les soirs.

Les deux examens complémentaires sont alors demandés.

Examen de l'expectoration, le 30 janvier, qui se montre négatif à l'examen direct, mais *positif* après homogénéisation.

Radiographie le 3 février, qui donne la réponse suivante :

« Infiltration diffuse du sommet droit avec deux cavernes du diamètre d'une pièce de 1 franc, quelques taches suspectes au sommet gauche, grosses adénopathies bilatérales. »

On commence alors, le 5 février, le traitement par les métallo-stérois, la malade ne pouvant être envoyée hors de Paris pour le moment. Ce traitement est bien supporté, sans douleur locale ni réaction générale et, le 12 février, la température vespérale commence à se stabiliser à 37°4. On continue cette thérapeutique lorsque le 25 février la température monte brusquement à 39°, mais il s'agit là d'une affection grippale passagère dont le diagnostic s'appuie sur la présence d'un coryza, de douleurs lombaires et de courbature généralisée avec asthénie marquée, et sur le fait qu'il y a dans la même salle des états semblables. Mais la série de métallo-stérois étant à peu près finie, on interrompt le traitement pendant la durée de la grippe, pour la compléter les jours suivants jusqu'à ce que la malade ait reçu les vingt-quatre injections réglementaires.

Cette série unique a eu une action très nette qui s'illustre sur l'allure de la courbe thermique.

En même temps que la température se stabilisait entre 36°6 et 37°4, le poids suivait une progression remarquable de semaine en semaine : 37 kg. 200, 38 kilos, 38 kg. 200, pour atteindre 39 kg. 500 et enfin 40 kg. 700, soit 3 kg. 500 d'augmentation.

D'ailleurs, l'amélioration se manifeste également sur tous les autres symptômes :

L'état général est bien meilleur, l'asthénie a disparu, la malade a de l'appétit. Il n'y a plus ni point de côté, ni toux, ni frissons, ni sueurs nocturnes.

A l'auscultation du sommet droit :

En arrière :

Plus de matité;

Murmure vésiculaire plus net;

Signes spéléonquaires moins nets.

En avant :

Plus de craquements.

La *radiographie* faite dans le service permet de noter :

« La persistance d'une des deux cavernes, les contours de l'autre sont moins nets. Les taches du sommet gauche ont disparu. »

OBSERVATION N° 2 (D^r BAYARD).

M. R..., 27 ans, vient consulter le 10 septembre 1931. Il se plaint d'essoufflement, a maigri, bien que le poids soit encore de 72 kg. 500. Le sommeil est irrégulier, avec transpirations nocturnes. La toux est fréquente et grasse, surtout le matin, l'expectoration abondante avec nombreux bacilles de Koch. Plusieurs hémoptysies abondantes. L'auscultation révèle une forme congestive ulcéro-caséeuse. Petits râles fins au sommet gauche et à la partie moyenne; en avant, petite spéléonque sous-claviculaire : râles humides et souffle.

L'appétit est mauvais, irrégulier, le teint pâle.

La radiographie révèle un sommet gauche voilé, avec extension au lobe moyen qui est très voilé.

Le poumon droit est légèrement obscur et non parfaitement homogène.

La température varie le matin entre 37°3 et 37°8; le soir, elle évolue irrégulièrement entre 38° et 38°5.

Il s'agit donc incontestablement d'une forme de tuberculose évolutive grave.

Le traitement est commencé aussitôt avec une ampoule de cinq centimètres cubes de métallo-stérols, vingt-cinq piqûres, six par semaine, avec un jour de repos. Aucune douleur, ni réaction. Dès les quatre ou cinq premières piqûres, le malade retrouve l'appétit, se sent mieux et l'amélioration se poursuit jusqu'à la fin de la série. A cette époque, le poids n'est pas encore très sensiblement modifié, 73 kilos, mais la température a déjà sensiblement baissé et ne dépasse pas 37°, 37°3 le matin et 37°8 le soir. L'appétit est excellent, et les forces complètement revenues. L'auscultation dénote un résultat remarquable : aucun signe évolutif, sauf persistance de l'obscurité des trois quarts du poumon gauche. Normal à droite.

Une seconde radiographie, faite le 9 octobre, montre une notable éclaircie, surtout à la base du poumon gauche. Le poumon droit est encore légèrement voilé.

OBSERVATION N° 3 (D^r BAYARD).

M. D..., 48 ans, m'est adressé par son médecin, le D^r LECLERC-MONTMOYEN, de Paris, le 2 octobre 1931. Nous avons vu le malade ensemble, à son domicile, au début de septembre. Il s'agissait d'une spléno-pneumonie intéressant tout le poumon droit, avec température très élevée, jusqu'à 40°. Le poids était, à cette époque, de 69 kg. 200, soit un amaigrissement d'environ 6 kilos. L'examen des crachats ne révèle pas de bacilles de Koch (mais une flore microbienne abondante : diplocoques encapsulés et nombreux staphylocoques). La radiographie pratiquée le 3 octobre est caractéristique : infiltration parenchymateuse et pleurale du côté droit de la base au sommet. Infiltration péri-bronchique du sommet et du hile gauche. Petites images cavitaires à stades évolutifs divers.

L'auscultation révèle des foyers de râles abondants à la partie moyenne et au sommet droit. Obscurité respiratoire au sommet et au hile gauche.

L'état général est mauvais, le malade est très essoufflé, l'appétit est faible : il a perdu ses forces et ressent une grande lassitude. La température est de 37°2, 37°4 le matin, et avoisine 38° le soir.

Je commence aussitôt le traitement par les métallo-stérois. Il sera poursuivi tous les jours, du 3 octobre au 5 novembre, soit environ un mois de traitement. Aucune douleur, aucune réaction.

Le résultat est remarquablement rapide. Dès les premières piqûres, le malade se sent mieux et retrouve un appétit qu'il avait à peu près complètement perdu. Le moral suit l'amélioration générale et le malade, qui avait dû cesser ses occupations, pourra les reprendre vers le 15 novembre, soit moins de six semaines après le début du traitement.

La toux a diminué dans de très grandes proportions; l'expectoration, de muco-purulente qu'elle était, est modifiée et beaucoup moindre; les crachats sont plus fluides et plus aérés.

Le poumon droit est dégagé et beaucoup plus perméable à l'auscultation. Les râles muqueux ont à peu près complètement disparu.

Au 5 novembre, soit un mois après le début du traitement, le poids est de 75 kg. 200.

La température ne dépasse pas 37°3-4 le soir; elle est encore légèrement subfébrile le matin, 37°1-37°2.

OBSERVATION N° 4 (D^r BAYARD).

Mme B..., 38 ans, vient consulter pour la première fois le 8 septembre 1931. Depuis longtemps et surtout sept à huit mois, à la suite d'une broncho-pneumonie, elle se plaint d'une grande faiblesse générale avec amaigrissement. L'appétit est à peu près nul, le sommeil irrégulier avec cauchemars. Elle accuse des sueurs nocturnes et des points douloureux surtout à gauche.

La toux est grasse; l'expectoration mucopurulente jaune verdâtre avec examen des crachats positif. La voix est voilée sans lésions laryngées.

La malade est très essoufflée. La température ne dépasse guère 37°6 le soir; le poids est de 50 kg. 900. Elle a pesé jusqu'à 60 kilos.

L'auscultation révèle une zone de ramollissement assez étendue au sommet gauche, avec râles humides et gros ronchus en avant et en arrière. En avant, spéléonque sous-claviculaire gauche. A la radiographie, le poumon droit paraît indemne; on observe une perte de substance sous-claviculaire à gauche, ainsi qu'une zone très obscure à la partie supérieure du poumon gauche. Le diagnostic est indéniable, il s'agit d'une tuberculose pulmonaire à forme ulcéro-caséuse évolutive.

Le traitement chimiothérapique est commencé aussitôt. Vingt-quatre piqûres ont été faites, du 9 septembre au 6 octobre 1931, sans aucune réaction ni douleur. Le résultat clinique est remarquablement rapide : dès les premières piqûres, l'appétit et les forces reviennent, la toux se modifie et diminue progressivement. Il y a nettement arrêt d'évolution, et à la fin de la série l'auscultation révèle une importante diminution d'activité du foyer; les râles muqueux ont presque complètement disparu, montrant la régression de la zone inflammatoire : le poids est passé à 52 kilos.

Par la suite, le poids atteint 53 kilos le 18 novembre; le 15 janvier 1932, il sera de 54 kg. 500, l'état général très satisfaisant. Aucun essoufflement. Aucune fatigue. Pas de température; la toux est nulle ou à peu près.

OBSERVATION N° 5 (D^r BAYARD).

M. R..., 26 ans, vient consulter pour la première fois, le 9 septembre 1931.

Il a fait un long séjour au Sanatorium de Franconville où il a eu, à plusieurs reprises, des hémoptysies abondantes, six ou sept environ. Il connaît malheureusement trop son état. Le moral est mauvais, l'état

général fort précaire. Il a maigri d'environ 8 à 9 kilos, s'alimente mal, sans appétit, et sans forces. Les nuits sont bonnes, sans transpirations, mais il tousse beaucoup, surtout le matin. L'expectoration est muco-purulente et l'examen des crachats pratiqué à plusieurs reprises a toujours été positif. Il est très essoufflé, a été obligé d'abandonner tout travail depuis longtemps, et l'impression générale est défavorable.

L'auscultation révèle un ramollissement étendu aux trois quarts du poumon droit, et un petit foyer avec sifflements bronchiques dans la fosse sous-épineuse gauche.

Le traitement est entrepris sans conviction et une série de vingt-cinq injections est faite (six injections par semaine) du 15 septembre au 15 octobre 1931.

Les piqûres sont très bien supportées, sans aucune douleur ni gonflement.

Dès les premières, amélioration rapide de l'appétit et des forces. La toux diminue et les crachats se modifient de jour en jour. La température continue à rester normale. Au bout de sa série, le malade a déjà obtenu un coefficient très appréciable d'amélioration.

Ce malade revu au début de janvier n'a plus eu d'hémoptysies, et son état continue à être satisfaisant.

Ce malade avait subi antérieurement quarante piqûres de sels d'or sans aucun résultat (Hôpital Cochin).

OBSERVATION N° 6 (D^r BAYARD).

Mme H..., 37 ans, vient consulter le 2 novembre 1931 : c'est une grande et forte femme qui tousse depuis longtemps, a perdu ses forces et son appétit. Elle a été très surmenée, et a maigri de 4 kilos, son poids est de 72 kilos, la température est subfébrile, 37°8 tous les soirs, 37°1 le matin.

A la radiographie, sclérose du sommet gauche. Ombres hilaires élargies avec teinte grisâtre uniforme très accentuée au sommet. Bronches encombrées. Nombreux ganglions. Bien que l'examen des crachats soit négatif, le diagnostic n'est pas douteux.

Congestion du sommet gauche et du poumon gauche avec râles bronchiques. Petits sifflements à droite. Laryngite avec congestion des cordes et des arythénoïdes.

La cuti-réaction est très fortement positive.

Le traitement est commencé le 9 novembre 1931 et se poursuivra jusqu'au 18 décembre, une injection de métallo-stérois tous les jours pendant huit jours, puis ensuite tous les deux jours. Au total, vingt-quatre piqûres.

Le résultat rapide se fait sentir dès la première semaine.

L'allure est beaucoup meilleure, l'appétit revient ainsi que les forces. L'expectoration est plus abondante, mais change de caractère et la toux diminue au point d'être à peu près supprimée à fin décembre.

L'augmentation de poids est de cinq livres, la température, bien qu'encore légèrement subfébrile le soir, se rapproche de la normale. Les signes pulmonaires et laryngés ont régressé très notablement.

OBSERVATION N° 7 (Lariboisière).

Mme B..., 30 ans.

Malade entrée le 6 janvier 1933, après une hémoptysie de moyenne abondance. Diagnostic radiologique : tuberculose pulmonaire fibro-caséuse bilatérale, bacilloscopie des crachats positive, appétit médiocre, asthénie, pas de fièvre. Poids à l'entrée : 54 kg. 400.

Le 11 janvier, on institue une première série d'injections de métallostérois. Cette série dure vingt jours. Dès les premières piqûres, on note une amélioration de l'état général, une reprise des forces et de l'appétit. En vingt jours, cette malade reprend près d'un kilo. L'amélioration s'est maintenue, sans le secours d'autre thérapeutique.

A l'auscultation, les craquements qu'on entendait en arrière et des deux côtés au niveau de l'aire moyenne, se sont affaiblis. La malade ne crache plus, ne tousse plus.

Bacilloscopie négative le 4 avril 1933 (examen pratiqué à plusieurs reprises). Poids à la sortie : 56 kg. 800.

Sort en bon état général et nettement améliorée, le 6 avril.

OBSERVATION N° 8 (Lariboisière).

Mme V..., 34 ans.

Malade entrée en octobre 1932 avec le diagnostic de tuberculose ulcéro-caséuse unilatérale. Présence de bacilles de Koch dans les expectorations.

Poids à l'entrée : 61 kilos.

On décide de pratiquer un pneumothorax artificiel. Le décollement se fait bien. Cependant, au bout d'un mois, l'appétit a diminué, les forces aussi. La malade tousse beaucoup.

Température maxima : 37°8.

Poids au 3 décembre : 60 kilos.

On entreprend un traitement par les sels d'or.

Quatre injections hebdomadaires sont pratiquées de 0 gr. 20 chaque,

du 10 novembre au 10 décembre. A cette date, grosse poussée fébrile jusqu'à 40°. L'analyse des urines révèle 2 grammes d'albumine. On cesse les sels d'or. La température descend lentement et se stabilise autour de 37°5 vers le début du mois de janvier 1933.

Poids au 10 janvier : 54 kilos.

On commence alors les injections de métallo-stérois. On pratique une première série de vingt-quatre injections à raison d'une par jour.

En vingt-quatre jours, le poids passe de 54 kilos à 55 kilos. L'albuminurie disparaît. La malade reste apyrétique. Après le traitement, le poids continue à progresser, 55 kg. 500, puis 56 kilos.

L'état général est sensiblement meilleur, ainsi que l'appétit et les forces. Le psychisme tombé très bas au moment de l'amaigrissement est plus soutenu.

Une deuxième série de métallo-stérois est entreprise le 6 mars.

Au milieu de la cure, poids : 56 kg. 800. On envisage pour cette malade un prochain départ en sanatorium, qui pourra ainsi s'effectuer dans de bonnes conditions.

OBSERVATION N° 9 (Bichat).

M. Th..., 30 ans.

Malade entré en décembre 1932.

Tuberculose ulcéro-caséreuse bilatérale. A la radiographie, lésions prédominantes au sommet gauche et dans les deux hiles et les deux régions para-hilaires; nodules de dissémination à la base gauche.

Etat général très bas.

Température oscillante : 37°5 le matin, 39° le soir. Quelques hémoptysies au début de son séjour à l'hôpital. Présence d'abondants bacilles de Koch dans les crachats.

Poids à l'entrée : 53 kg. 300.

On pratique une série de métallo-stérois, bien supportée, quoique les premières piqûres soient légèrement douloureuses.

La chute de la température va se faire lentement, et quelques jours après la fin des injections.

L'état général se relève. La toux se fait plus rare.

L'expectoration reste positive, mais les bacilles de Koch sont plus rares. Ce malade sort le 6 avril, très nettement amélioré.

Poids à la sortie, 55 kg. 100, soit une augmentation de 1 kg. 800.

A la radiographie, pratiquée quelques jours avant sa sortie, on note : Net effacement des opacités du sommet gauche, avec apparition de zones claires.

Disparition des nodules de dissémination de la base gauche.

Les ombres hilaires persistent, celles de droite semblent même légèrement plus étendues.

OBSERVATION N° 10 (Lariboisière).

Mme B..., 37 ans.

Entrée le 2 novembre 1932.

Porteuse d'une ancienne pleurésie droite. Cette malade entre en mauvais état général. A la radiographie, quelques signes d'infiltration para-hilaire droite. L'examen des crachats révèle la présence de bacilles de Koch.

Poids : 55 kilos.

Toutefois, devant l'absence de signes stéthacoustiques nets, on diffère le pneumothorax.

Une première série de métallo-stérois est pratiquée le 29 novembre. Injections quotidiennes de 5 cc. pendant vingt-quatre jours. Dès les premiers jours, vive reprise du poids qui va en progressant.

Aucune autre thérapeutique n'est appliquée. Cette malade quitte le service après trois mois, pendant lesquels elle a augmenté de 12 kilos.

Poids à la sortie : 67 kilos.

L'aspect radiologique n'est pas sensiblement modifié.

La bacilloscopie à la sortie est *négative*.

OBSERVATION N° 11

(Renseignements communiqués par le D^r PICARDEAU).

M. Z..., 40 ans.

Le 16 janvier 1933, ce malade présente un état pseudogrippal difficile à interpréter : la fièvre atteint 39°, le malade est abattu, il tousse un peu, ne présente qu'un peu de rudesse à l'auscultation.

Ce premier épisode s'améliore rapidement, mais, le 30 janvier, des phénomènes alarmants se sont installés : dyspnée impressionnante, fièvre à 40°, point de côté à la base gauche. A l'auscultation, il semble que l'on ait à faire à une pleuro-pneumonie banale : matité généralisée à gauche, abolition des bruits respiratoires, pectoriloquie, etc., avec des signes légers de bronchite à droite.

Un traitement entrepris dans ce sens ne donne que peu de résultats, l'état du malade reste précaire et les signes persistent. On fait une radiographie et, suspectant une bacillose, on entreprend devant cet état traînant le traitement par les métallo-stérois, qui détermine une véritable transformation, et les signes d'auscultation et radiolo-

giques disparaissent peu à peu. (Devant la notion d'une syphilis ancienne, les métallos-térois furent associés à quelques injections de Pentaluès.)

Le malade gagne 7 kilos et peut reprendre son travail.

OBSERVATION N° 12 (Bichat).

M. M..., 35 ans.

Ce malade est entré dans le service le 4 janvier 1933, en mauvais état général. Il s'agit pour lui d'un troisième accident pulmonaire. Par deux fois, entre 20 et 25 ans, il a dû être traité plusieurs mois en sanatorium.

Poids à l'entrée : 46 kilos.

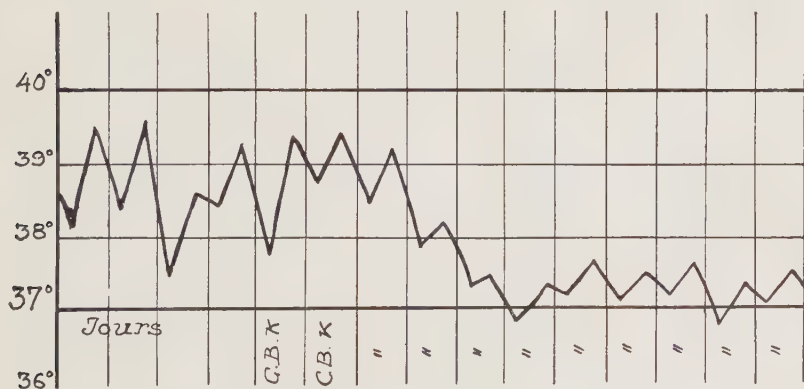
Présence de très nombreux bacilles dans les expectorations.

Toux sèche et fréquente.

Anorexie, asthénie.

Le 20 janvier apparaît une fièvre oscillante, d'ailleurs assez irrégulière.

La radiographie révèle une tuberculose du type ulcéro-caséux, bilatérale, avec une grosse spéléonque sous-claviculaire gauche.



M. Mot..., 35 ans. — Tuberculose pulmonaire ulcéro-caséuse bilatérale.

Ce malade est d'abord traité aux solutions de sels de molybdène, à raison de trois injections par semaine. Le résultat est franchement mauvais. L'état général décline, la fièvre revêt le type oscillant régulier à grande amplitude.

On institue alors un traitement par les métallos-térois le 15 février. En trois jours, la température tombe aux environs de 37° et s'y main-

tient. Toutefois, la bacilloscopie reste positive, la radiographie ne montre pas de changement notable; on pratique, devant la gravité du cas, deux séries consécutives de métallos-térois.

La température se maintient à 37°. Le 19 avril, le malade sort sur sa demande.

Il pèse 51 kilos, soit une augmentation de poids de 5 kilos en trois mois et demi.

L'aspect radiologique est inchangé.

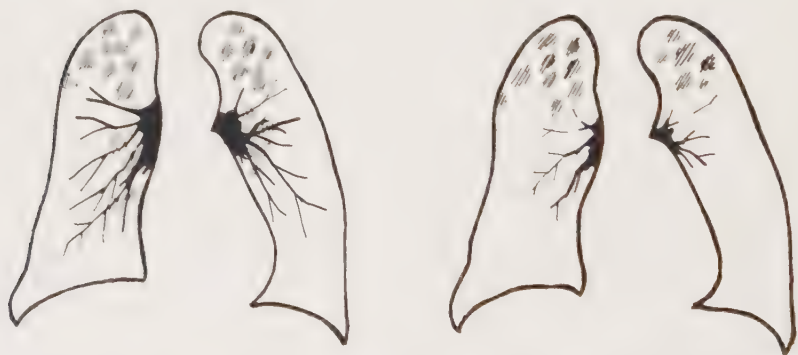
OBSERVATION N° 13 (La Charité).

M. T..., 33 ans.

Ce malade est entré dans le service, parce qu'au cours d'un examen radiologique pratiqué en vue d'une assurance sur la vie, lui a été révélée une lésion pulmonaire.

A l'entrée, état général médiocre, 56 kilos. Présence de bacilles de Koch dans les crachats, pas d'hémoptysies.

A la radiographie : atteinte apicale bilatérale, infiltrations para-hilaires éloignées dans le parenchyme, des deux côtés, formant un double pinceautage dense.



M. T..., 33 ans. — Atteinte apicale bilatérale. Infiltrations hilare et para-hilaire bilatérales. Ces dernières images ont disparu en trois mois avec deux séries de métallos-térois.

Le malade refuse l'aurothérapie, parce qu'il s'agit d'injections intra-veineuses. On le traite par trois séries consécutives de métallos-térois.

Dès le début, vive reprise de l'appétit et du poids. Au bout de deux mois : 59 kilos. La bacilloscopie reste positive. Toutefois les bacilles se

sont raréfiés : deux à trois par champ au lieu de huit à dix. Pas de fièvre, pas d'accident hémoptoïque.

Il quitte le service au bout de quatre mois, pesant 60 kg. 400, soit une augmentation de poids de 4 kg. 400. La radiographie montre une régression topographique des lésions apicales, et un nettoyage presque complet des régions hilaires. On ne voit presque plus les arborisations bronchiques.

OBSERVATION N° 14 (Lariboisière).

Mme B..., 19 ans.

Cette malade est entrée dans le service le 25 octobre 1932.

Après un accouchement récent, son état général a décliné, elle s'est mise à tousser et à cracher. Gros amaigrissement. Pas d'hémoptysies.

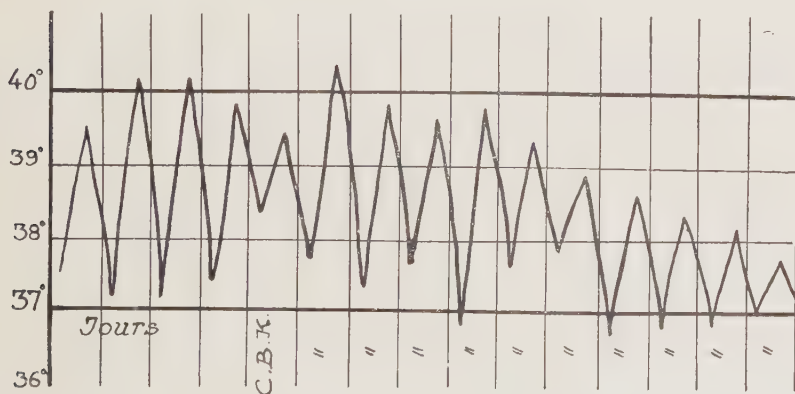
A son entrée, elle présente une courbe thermique à grandes oscillations atteignant 40° le soir.

La bacilloscopie est positive.

Poids : 33 kg. 600.

On pratique une première série de métallos-térois le 19 novembre, à raison d'une tous les deux jours, vu l'état précaire de la malade.

La radiographie avait montré, entre temps : tuberculose ulcéro-caséeuse bilatérale. grosse infiltration des deux tiers supérieurs à gauche, pommelures dans la région para-hilaire droite. A gauche, dans la zone para-corticale, spéléonque du diamètre d'une petite orange.



Mme B..., 19 ans. — Tuberculose pulmonaire ulcéro-caséeuse bilatérale.

Le 6 décembre, poids : 34 kg. 500.

Pas de modifications radiologiques.

Pas de modifications de la température.

On entreprend alors les sels d'or à partir du 11 décembre. Le 8 février, le poids est retombé à 33 kg. 100.

On recommence alors les métallo-stéroïdes le 11 février 1933.

Immédiatement, chute de la température, qui descend aux environs de 38°.

Euphorie, meilleur appétit.

La radiographie faite le 15 février 1932 montre :

Persistance des images nodulaires dans la région para-hilaire et apicale droite. Disparition des lésions apicales et moyennes gauches, *disparition de la spéléonque*. Densifications en trainées du hile gauche à la base gauche.

IV. — RÉSULTATS ET OBSERVATIONS

DANS LES TUBERCULOSES NON PLEURO-PULMONAIRES

Signalons ici l'intéressant résultat obtenu sur un érythème noueux qui s'était déclaré chez une tuberculeuse pulmonaire chronique à forme fibreuse et, par ailleurs, relativement floride (service de M. le Docteur GANDY, à Lariboisière). Sous l'influence d'une série d'injections de métallos-térois, son érythème s'éteignit complètement en peu de jours.

En outre, on verra dans les observations les cas de tuberculose ostéo-articulaire fistulisée qui nous ont été communiqués par M. PESCAROLO.

Ce dernier conclut ainsi :

« Sur huit cas traités par les métallos-térois à l'Hôpital maritime de Berck :

« Une forme grave n'a pas été influencée;

« Quatre fistules (lombaire, inguinale, calcanéenne, coxale) ont été considérablement améliorées;

« Trois autres (post-opératoire, trochantérienne, sacro-coxale) ont été complètement asséchées.

« Dans les huit cas, l'état général — à des degrés divers — a été influencé favorablement et le traitement put être fait sans aucune réaction locale ni générale.

« Il semble qu'il y ait là une médication à retenir comme traitement adjuvant, dans tous les cas de tuberculose ostéo-articulaire fistulisée ou lorsque l'acte opératoire ne peut être appliqué. »

OBSERVATION N° 15 (personnelle).

Fistule anale.

M. H..., 56 ans.

A l'âge de 17 ans, présente un abcès de la marge de l'anus (à gauche) qui est incisé, mais qui laisse à sa suite une fistule et est bientôt suivi d'un abcès de même caractère du côté droit. Ces abcès sont opérés et l'on pratique l'excision du trajet : à droite, la cicatrisation se produit normalement, mais à gauche, malgré trois interventions, la fistule persiste avec les caractères habituels des fistules bacillaires.

Le malade fait alors dix-huit mois de cure hygiéno-diététique à Leysin et en Bretagne, mais sans qu'il y ait amélioration. Pendant la guerre, spontanément, la fistule se tarit et se ferme, le malade reste apparemment guéri jusqu'en mars 1931. A ce moment, après plusieurs furoncles du périnée, à l'endroit de l'ancien abcès, s'établit de nouveau un abcès froid qui laisse une fistule.

Pour cette fistule récidivante, on fait un traitement hygiéno-diététique et localement des injections modificatrices sans résultat : l'état général du malade est d'ailleurs à ce moment assez touché, l'amaigrissement prononcé (60 kilos).

En octobre 1931, on commence les métallos-térois (une injection tous les deux jours); dès la troisième injection, la cicatrisation s'amorce pour être complète avant la fin de la première série : un mois et demi après le début du traitement.

Depuis, cette fistule est complètement tarie, le malade fait deux nouvelles séries pour assurer sa guérison : l'état général est transformé au point de vue appétit, poids (66 kg. 400 en juin 1933), capacité de travail, etc.

Les injections, indolores, n'ont donné lieu à aucun phénomène réactionnel.

Fistules d'origine ostéo-articulaire.

OBSERVATION N° 16 (*Hôpital Maritime de Berck*).

Del..., 23 ans.

Présente un mal de Pott lombaire fistulisé, abcès de la région lombaire gauche largement fistulisé.

Le Pott a été vérifié cliniquement et radiologiquement.

Le pus examiné.

En avril 1932, la suppuration est très abondante; trois séries de métallos-térois sont alors faites.

On constate après ce traitement une diminution considérable de la suppuration.

Une reprise de l'état général avec sensation subjective de mieux être, augmentation de l'appétit, du poids. En juillet, la fistule était pratiquement tarie.

OBSERVATION N° 17 (*Hôpital Maritime de Berck*).

M. Nar..., 38 ans, est envoyé à l'Hôpital Maritime, porteur de trois fistules d'origine ostéo-articulaire : une iliaque, une au niveau du triangle de Scarpa, une inguinale.

L'état général est fortement touché, l'amaigrissement est de plus de 6 kilos et l'on entreprend alors le traitement par les métallos-térois.

De mars à août 1932, trois séries de vingt-quatre injections ont été pratiquées sans incident : la suppuration est alors considérablement diminuée, il y a une reprise très nette de l'appétit, l'état général est transformé.

OBSERVATION N° 18 (*Hôpital Maritime de Berck*).

M. Que..., 23 ans, présente une fistule sur moignon d'amputation, son état général est atteint, la température atteint souvent 38°, 38°2.

De janvier à juin 1932, on pratique trois séries de métallos-térois et on obtient à la suite de ce traitement la fermeture de la fistule avec suppression absolue de la suppuration.

Par ailleurs, le malade accuse une sensation très nette de mieux être, le poids a augmenté de 3 kilos.

OBSERVATION N° 19 (*Hôpital Maritime de Berck*).

Mlle Al..., 25 ans, est envoyée à l'Hôpital de Berck pour une trochan-térite bacillaire du fémur droit ayant donné lieu à une fistule. On commence d'emblée le traitement par les métallos-térois en juillet 1932. Dès la deuxième série, la suppuration diminue puis se tarit et bientôt les fistules se ferment. Parallèlement, on constate une notable amélioration de l'état général et la malade quitte le service guérie, devant assurer cette guérison par une troisième série d'injections faite en ville.

OBSERVATION N° 20 (*Hôpital Maritime de Berck*).

Mlle Lid..., 28 ans, est envoyée à Berck pour une sacrocoxalgie avec fistule fessière. On se propose de faire une ostéo-synthèse mais, pour se trouver dans de meilleures conditions opératoires, on met la malade au traitement par les métallos-térois. L'ostéo-synthèse est faite le 22 juillet 1932 au cours de la série. A la fin de cette série, l'état général est considérablement amélioré, la fistule asséchée.

OBSERVATION N° 21 (*Hôpital Maritime de Berck*).

M. Bon..., 18 ans.

Ce malade présente un état très grave, ayant une tuberculose sacro-iliaque fistulisée, un Pott des septième et huitième dorsales, un abcès sternal, des adénites cervicales fistulisées.

Devant la gravité de cet état, on essaye le traitement par les métallo-stérols, mais sans résultat, comme on pouvait l'imaginer; deux séries complètes n'ayant donné qu'une légère reprise de l'appétit. A signaler que chez ce malade, très amaigri et très fragile, ces quarante-huit injections de 5 centimètres cubes n'ont donné lieu à aucun incident.

OBSERVATION N° 22 (*Hôpital Maritime de Berck*).

M. Vill..., 39 ans, est envoyé à Berck pour une ostéite calcanéenne droite à forme diffuse qui a été curetée mais a donné lieu à une fistule. Après une seule série de métallo-stérols, on note une diminution de la suppuration et une reprise de l'état général.

OBSERVATION N° 23 (*Hôpital Maritime de Berck*).

Mlle Sin..., 19 ans, est à l'Hôpital depuis juin 1931 pour une coxalgie fistulisée donnant une importante suppuration et ayant gravement retenti sur l'état général (37 kg. 200). On met cette malade au traitement par les métallo-stérols : le poids passe après deux séries de vingt-quatre injections à 41 kilos, la malade se sent transformée et sa fistule est devenue intermittente, restant parfois plusieurs jours sans suppurer.

V. — ACCIDENTS OU INCIDENTS DE LA CURE

PAR LES MÉTALLO-STÉROLS

COMPARAISON AVEC LA CHRYSOTHÉRAPIE

Pour comprendre l'intérêt de ce chapitre, il importe de se rappeler tous les risques que comportent les autres métallothérapies d'usage courant et, en particulier, la chimiothérapie à base d'or.

Encore que le complexe que nous venons d'étudier ne contînt pas d'or, du fait qu'il s'agissait de métaux lourds, la prudence était de rigueur et la surveillance au cours des cures devait s'exercer électivement sur les symptômes qu'on peut constater au cours d'un traitement chrysothérapique.

LES ACCIDENTS DE L'AUROTHÉRAPIE

Les accidents dits « auriques », qui ont été et sont un facteur de restriction important dans l'emploi de la méthode, ont donné lieu à une volumineuse bibliographie. Les phlébiologues les plus autorisés leur ont consacré des études très complètes que nous ne pouvons étudier; pour en remémorer les types, citons seulement l'intéressant exposé qu'en font BOURGEOIS et SANDZER (*Gazette des Hôpitaux*, 2 janvier 1932) :

« L'aurothérapie n'est pas exempte de dangers, et il faut bien savoir qu'on n'a jamais la certitude de ne pas provoquer des accidents, même en prenant toutes les précautions nécessaires. Ces accidents sont quelquefois légers, d'autres fois graves et parfois même mortels. Leur fréquence est variable, mais elle dépend essentiellement de deux facteurs : l'aurotolérance et l'importance des doses.

« Nous diviserons les accidents de l'aurothérapie en accidents immédiats et en accidents tardifs :

« 1° *Accidents immédiats.* — a) *Choc* : On a signalé l'existence d'un choc succédant immédiatement à l'injection intraveineuse de thiosulfate d'or et de sodium. Ce choc se caractérise par des vertiges, des vomissements, de la céphalée, mais ne prend jamais des proportions graves. Pour notre part, nous n'en avons jamais observé pendant notre pratique de quatre ans ;

« b) *Réaction fébrile* : Il n'est pas rare d'assister à une brusque montée de la température dans les quelques heures qui suivent l'injection. Cette élévation thermique peut être importante, allant jusqu'à 39-40° (COLBERT et PIGEON). Il nous a été donné d'assister à une réaction à 41° après une injection intrapleurale de 0 gr. 05 de crisalbine ;

« c) *Réaction focale* : L'injection d'un sel d'or est quelquefois suivie, dans les vingt-quatre heures, d'une réaction focale importante : augmentation des râles, qui deviennent plus humides et plus nombreux, augmentation de l'expectoration. Cet accident est bénin et tous les phénomènes disparaissent, en général, très vite.

« 2° *Accidents tardifs.* — a) *Accidents rénaux* : Les sels d'or semblent frapper avec prédilection le rein et sont capables d'engendrer des accidents d'innurie transitoire jusqu'aux néphrites comparables à celles des arsénobenzènes (GOUGEROT et WEILL).

« *L'albuminurie* est un accident assez fréquent se rencontrant dans 10 p. 100 des cas environ. Son apparition commande l'interruption immédiate du traitement, qui peut, d'ailleurs, être repris au bout de quelque temps. Une de nos malades, traitée par la crisalbine depuis deux ans, présente depuis plusieurs mois des traces d'albumine dans les urines. Malgré cela, nous n'avons pas jugé nécessaire d'interrompre le traitement, la malade se porte d'ailleurs fort bien.

« La *néphrite* est un accident très rare de l'aurothérapie, mais d'une gravité exceptionnelle ;

« *b) Accidents hépatiques* : Le foie peut être touché également, et il manifeste son atteinte par un ictère d'intensité variable. PEYRI (Barcelone) a noté un ictère intense, mais non mortel, après quelques injections de 0 gr. 25 de sanocrisine;

« *c) Accidents intestinaux* : La diarrhée survient quelquefois comme complication de l'aurothérapie. L'apparition de la diarrhée commande l'interruption du traitement;

« *d) Accidents muqueux* : Ils consistent uniquement en une stomatite aurique étudiée par NICOLAS et ses élèves et se rencontrant dans 15 p. 100 des cas traités (DUMAREST et MOLLARD, LEBŒUF et MOLLARD).

« Cette stomatite douloureuse, pouvant gêner la mastication, est érythémateuse d'abord puis leucokératosique, rappelant l'aspect du lichen plan. Elle envahit rapidement la bouche, la muqueuse linguale, les amygdales et même les lèvres (GOUGEROT et WEILL). La stomatite aurique est d'un pronostic bénin, elle disparaît généralement au bout d'une dizaine de jours après l'interruption des injections;

« *e) Accidents cutanés* : Ces accidents, qui ont été fréquemment observés à la période initiale de la crysothérapie, tendent à disparaître avec l'emploi des petites doses. Ainsi, nous n'en avons observé que six cas sur deux cent quatre-vingt-neuf malades traités pendant l'année 1930; LEBŒUF et MOLLARD, en 1928, les ont observés dans 6,5 p. 100 des cas.

« L'apparition de ces accidents n'est pas en rapport direct avec l'importance de la dose; ainsi, une petite dose peut déclencher une éruption cutanée très sérieuse et très longue à guérir. GOUGEROT et WEILL comparent les accidents de la crysothérapie aux accidents provoqués par les arsenicaux. Ces derniers auteurs distinguent :

- « 1° Des érythèmes toxiques précoces;
- « 2° Des érythèmes biotropiques;
- « 3° Des érythèmes tardifs, toxiques ou anaphylactiques;
- « 4° Du purpura.

« *Les érythèmes toxiques précoces* débutent, en général, entre le premier et le troisième jour après l'injection, et se caractérisent par un placard apparaissant sur la poitrine ou dans un pli de flexion.

« Le début de cette éruption s'accompagne fréquemment de fièvre, de vomissements, de diarrhée, d'albuminurie. L'éruption peut être d'emblée généralisée — morbilliforme ou scarlatiniforme, « avec ou sans exanthème buccopharyngé. Elle évolue en huit à « dix jours, laissant une desquamation furfuracée ». Ces érythèmes sont précédés de prurit, qui constitue un signe d'alarme devant faire cesser immédiatement le traitement, de crainte de voir apparaître des accidents beaucoup plus graves.

« *Les érythèmes biotropiques.* — Les érythèmes du neuvième jour, décrits par MILIAN dans l'arsénothérapie, ont été observés dans le traitement aurique (GOUGEROT, BURNIER et UHRY, Paul BLUM). Il y a « non seulement identité clinique entre ces accidents « et les érythèmes du neuvième jour, mais la preuve du biotro-
« pisme est apportée par la non-reproduction des accidents après
« la réinjection du médicament ».

« Les sels d'or peuvent réveiller différentes infections : eczéma vrai, vésiculeux, suintant, séborrhéique, etc.

« On a observé l'apparition du lichen plan pendant et après le traitement (JEANSELME et BURNIER-PAUTRIER).

« HELMS a observé un cas mortel d'éruption bulleuse fébrile.

« PEIGNÉ a signalé des accidents graves consécutifs à l'injection intraveineuse de 0 gr. 10 de thiosulfate d'or et de sodium. Cette injection a réveillé des anciennes lésions lupiques torpides et leur a donné une évolution suraiguë, en même temps qu'elle a réveillé de vieilles lésions auriculaires et oculaires. Pendant ces accidents, l'auteur n'a pas observé d'albuminurie, de glucosurie, de troubles gastro-intestinaux, d'érythème ni d'exanthème.

« *Les érythèmes tardifs toxiques ou anaphylactiques.* — Leur début est tardif entre le sixième et le quinzième jour qui suivent l'injection.

« Nous venons d'observer une malade qui a reçu trois injec-

tions de 0 gr. 05 de thiosulfate d'or, et qui a présenté un petit placard érythémateux sur l'avant-bras gauche, s'accompagnant d'un prurit intense. Par erreur, une nouvelle injection de 0 gr. 05 avait été faite : deux jours après, la malade présenta une poussée thermique à 39°4, en même temps qu'on assistait à l'apparition d'une érythrokatodermie généralisée prédominant aux paumes de la main et aux pieds. Pas d'albumine dans les urines, constante d'AMBARD normale, mais urines rares pendant dix jours. La malade a été obligée de rester six semaines à l'hôpital pour voir disparaître son éruption. Cet accident aurait sûrement pu être évité, car le prurit et les quelques éléments érythémateux devaient suffire pour interrompre les injections. Même isolé, le prurit doit faire penser à la possibilité d'accidents beaucoup plus graves pouvant être déclenchés par une nouvelle injection, si minime soit-elle.

« L'érythrodermie par un petit exanthème fébrile ayant une extension rapide est caractérisé par l'apparition de lésions vésiculo-œdémateuses. Si l'on poursuit les injections, l'érythème survient, apparaissant et prédominant aux mains et aux pieds. Rapidement extensif, il s'accompagne d'un œdème qui gagne le visage. L'état général est altéré, le malade est prostré, les urines sont rares, quelquefois renfermant de l'albumine. La guérison survient au bout de six semaines à deux mois, mais on a observé des cas mortels.

« *Formes cliniques.* — Formes localisées : Il est fréquent d'observer une localisation au niveau des extrémités, surtout aux paumes des mains et aux pieds. Tel fut le cas d'un de nos malades qui a présenté cette forme bien localisée d'un aspect si caractéristique, portant pour ainsi dire la signature d'un accident de chrysothérapie.

« DAVID (de Lille) vient de rapporter une observation d'un malade qui a reçu trois injections de crisalbine de 0 gr. 05, 0 gr. 10, 0 gr. 15, avec un intervalle de huit jours entre chaque piqûre. La troisième injection déclencha une réaction focale au

niveau du lupus et provoqua une érythrokratodermie palmo-plantaire.

« *Formes atténuées.* — Parfois le prurit, l'érythème pointillé, l'érythème papuleux constituent toute la maladie. D'autres fois, on n'observe que quelques éléments urticariens, un peu d'œdème fugace et de l'eczéma.

« Le *purpura* peut apparaître, soit bénin, soit comportant un pronostic fatal par syndrome hémorragique mortel.

« AMAT a rapporté un cas de purpura hémorragique mortel, au cours d'un pyopneumothorax tuberculeux traité par les injections intrapleurales de thiosulfate d'or.

« JACOB et DOUADY viennent d'observer un cas d'agranulocytose au cours du traitement aurique. »

De son côté, COLBERT (de Cambo) déclare (*in Journal des Praticiens*, 9 novembre 1932) :

« Deux sortes d'accidents sont à envisager :

« — Les accidents du début, dont les plus fréquents sont les fortes poussées de température, les urticaires et les douleurs articulaires. Ces complications sont des plus rares si on suit la technique des petites doses.

« Chez les sujets qui présentent des réactions fébriles importantes, il vaudra mieux abandonner le traitement.

« — Les accidents tardifs : diarrhée, albumine, poussée d'embarras gastrique avec stomatites, aphtes, prurit des muqueuses génitales, eczéma, seront combattus par les même moyens mais avec moins de succès. La diarrhée, malgré l'opinion de certains auteurs, nous paraît être une complication désagréable. Le sujet maigrit et est fâcheusement préoccupé. L'albumine, à condition que sa surveillance soit très stricte et qu'elle ne dépasse pas 0.12-0.15, n'est pas une contre-indication absolue. »

Et plus loin :

« Les contre-indications sont absolues lorsque les voies d'élimination sont défectueuses. Quand il y a insuffisance, — légère

naturellement, — du foie ou des reins, il vaut mieux se servir des sels d'or en solution huileuse. S'il existe de la diarrhée, il vaut mieux s'abstenir.

« C'est cette fragilité des voies d'élimination (rein, foie) chez les gens âgés, qui nous a amené, avec PIGEON, à déconseiller le traitement aurique, chez le malade d'un certain âge.

« Est-il autorisé chez les hémoptiques ?

« Encore un point sur lequel l'accord n'a pu se faire. AMEUILLE et HINAULT ont vu des hémoptysies dues incontestablement à l'or, mais ne trouvent pas en cet accident une raison majeure d'interrompre le traitement. Pour notre part, des exemples récents nous ont confirmé dans notre opinion : l'or, associé au soufre ou à l'iode, ne doit pas être donné aux tuberculeux qui ont tendance à cracher du sang. »

CHABAUD (de Reims), analysant l'ouvrage de KNUD-SECHER : « Traitement de la tuberculose par la sanocrysine », dit ceci :

« Il est enfin un accident très grave que l'on a signalé une quarantaine de fois chez les malades soignés par les sels d'or, accident qui peut être caractérisé par tout ou partie du syndrome suivant : au point de vue clinique, élévation thermique, angine qui peut aller jusqu'à revêtir un aspect pseudo-phlegmonieux, hémorragies profuses avec, fréquemment, syndrome méningé terminal.

« Au point de vue hématologique, avant tout : disparition presque complète des polynucléaires et mononucléose intense, augmentation du temps de saignement, retard à la coagulation sanguine, accessoirement diminution du nombre des hématies. L'anémie étant une conséquence et non un phénomène primitif, il ne convient pas, à notre avis, de donner à ce syndrome l'étiquette très souvent employée d'anémie aplastique, mais bien de lui donner comme titre « granulopénie hémorragique ou non », laissant le terme « agranulocytose » identifier le syndrome hématologique d'origine nettement infectieuse, individualisé par SCHULTZ. »

DRIVER et WELLER (de Chicago) rapportent un cas mortel d'atrophie jaune aiguë du foie par intoxication aurique après deux injections.

LEBŒUF et MOLLARD signalent, à une réunion de la Société Française de Dermatologie de Lyon, un cas de méningite tuberculeuse survenue après traitement par les sels d'or.

Les mêmes auteurs rapportent, avec NICOLAS, un accident brutal survenu dès la première injection et qui présentait toutes les caractéristiques de la crise nitritoïde classique.

Et on pourrait allonger cette courte liste. Evidemment, la pratique de l'aurothérapie en est devenue si courante *que le nombre des accidents peut être important, étant donné le nombre de malades traités.*

Il n'en reste pas moins que ceux-ci sont relativement fréquents.

ACCIDENTS DES METALLO-STEROLS

Les métallo-stérols apparaissent, par contre, dépourvus de toute espèce de toxicité. Ils ne lèsent ni le foie, ni les reins. Ils ne provoquent pas de diarrhées, et, bien qu'actuellement un total de plusieurs centaines de malades aient été soumis à leur action, il n'a été signalé aucun accident grave.

Il y a quelques incidents :

Nous avons vu nous-même deux poussées thermiques nettement en rapport avec les premières injections.

Parfois, nous l'avons dit antérieurement, les dernières injections sont douloureuses, ceci est considérablement atténué si l'on prend soin de faire tiédir la solution.

Nous n'avons pu relever d'hémoptyxies consécutives aux injections, et personne n'a signalé de syndrome hématologique quelconque.

Il arrive quelquefois que les malades se déclarent « fatigués » par les premières injections. Cela est toujours de courte durée; en général, cette sensation disparaît après quatre ou cinq jours pour être remplacée par une réelle sensation de mieux être.

En résumé, dans le complexe métallo-stérol étudié, non seulement il n'y a pas à redouter les dangers de l'aurothérapie, mais encore les constituants n'en sont absolument pas toxiques (sauf peut-être le cuivre, mais à des doses énormes, dont il ne peut être question en employant le produit envisagé).

On peut donc appliquer, sans crainte d'accident, une médication dont on entrevoit déjà toute la valeur.

CONCLUSIONS

Voici, de cette étude des métallos-térols, les conclusions que nous pensons devoir formuler :

1° La chimiothérapie de la tuberculose a pu, ces dernières années, se hausser au rang des autres thérapeutiques : cure hygiéno-diététique, collapsothérapie.

Quand ces dernières peuvent être mises en œuvre, la chimiothérapie leur est souvent d'un utile secours; et quand on ne peut les appliquer, elle reste la seule ressource;

2° Cette chimiothérapie est actuellement une métallothérapie. On a utilisé les métaux lourds et leurs sels; parmi eux, l'or a été et est encore le plus employé;

3° L'aurothérapie, précisément, ne nous paraît pas fondée à revendiquer la seule place en la matière; elle présente de gros inconvénients d'administration et souvent détermine des accidents graves;

4° Ceci a conduit à étudier d'autres éléments métalliques sur le terrain expérimental comme sur le terrain clinique;

5° Parmi ceux-ci, le cuivre, le cérium et le molybdène ont été retenus, leur fixation sur un noyau stérol paraissant encore en augmenter la valeur;

6° L'étude clinique de ces métallos-térols dans diverses formes de tuberculose semble avoir donné des résultats dignes de retenir tout spécialement l'attention, tant au point de vue de l'efficacité qu'au point de vue de l'absence de tout incident thérapeutique.

Vu :

Le Doyen,

V. BALTHAZARD.

Vu :

Le Président,

M. LÉPER.

Vu et permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris,

F. CHARLETY.

BIBLIOGRAPHIE

- AMAT. — Valeur de l'oxyde de molybdène en thérapeutique antituberculeuse (*Arch. Soc. Sc. Méd. et Biol. de Montpellier*, 1932).
- AMORIN ARESKY. — Sobre una nova substancia modificadora para tratamiento dos abcessos tuberculosos (*Soc. Med. y Cir., Rio-de-Janeiro*, 1928).
- El morrhuato cuprico coloidal en la terapeutica de la tuberculosa (*Semana Medica*, 1929).
- ARGENTINA. — Cupro-cholesterol (*Rassegna di Clin. terap.*, 1928 et 1929).
- BRISSEMORET et JOANIN. — Sur les propriétés de la cholestérine (*Soc. Biol., Paris*, 1912).
- BURZI (G.). — Contributo alla chemioterapia del cancro e della tuberculosi cutanea col lecitinato de rame (*Gazetta de Osp., Milana*, 1913).
- COURCOUX et LELONG. — Etat de la chimiothérapie par les composés de sodium, cuivre et or, dans la tuberculose (*Journal Méd. Franç.*, juin 1927).
- DIXON et HOYLE. — Traitement de la tuberculose expérimentale par les composés organiques d'or et de cuivre, dérivés de l'éthylène-thio-carbamide (*J. Pharmacol. and Experim. Therap.*, 1929).
- FERREIRA. — Sodium morrhuate and copper morrhuate in tuberculosis therapy (*Brasil Med.*, nov. 1929).
- FLANDIN, LECOCQ, MAISON et THIROLOIX. — Essais de traitement de la tuberculose par l'or, le cérium, le lanthane et le molybdène (*Soc. Méd. des Hôp.*, déc. 1930; in *Bull. Médical*, janv. 1931).
- FONTÈS. — Sur l'application du bi-iodure de cuivre en thérapeutique. Ses indications dans les affections de nature mycosique et spécialement dans la tuberculose (*Brazil Medico*, 1912).
- GARCIA DE QUEVEDO. — Modern therapy in tuberculosis pulmonary (*Bol. Ass. Med., Puerto-Rico*, janv. 1932).
- Treatment of tuberculosis pulmonary (*Bol. Ass. Med., Puerto-Rico*, avril 1932).
- GRENET (H.) et DROVIN. — Sur l'action thérapeutique des terres rares de la série du cérium (*Gaz. des Hôp.*, Paris, 1920).
- Les sels rares de la série du cérium (*Gaz. des Hôp.*, Paris, 1920).

- GRENET (H.) et BLOCH. — Sur l'action thérapeutique des sulfates de terres cériques (*Soc. Méd. Hôp.*, nov. 1920).
- Technique, indications, résultats du traitement des tuberculoses chroniques par les sulfates de terres cériques (*Presse Médicale*, févr. 1921).
 - Communication sur l'action thérapeutique des sulfates cériques (*Sciences Médicales*, avril 1923).
 - Cérium et lanthane en thérapeutique tuberculeuse (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp.*, Paris, 1931).
- GOMEZ (F.-D.). — Note preliminar sobre el empleo del morrhuato cuprico coloidal en la tuberculosis pulmonar (*Boll. de la Asist. Public. Nacion.*, 1927).
- GRASSELLI. — Valeur des cholestérols dans le traitement de la tuberculose pulmonaire (*Arch. di Pat. e Clin. med.* Note di terap. prat., janv. 1929).
- GURGEL (N.). — Tratamento dos tuberculosos; los morrhuatos como adjuvantes do regimen hygienico-dietetico (*Sciencia Medica*, sept. 1925).
- JALOUSTRE. — Le cérium en thérapeutique (*Le Bulletin Médical*, 1929).
- JESSEN. — Possibilité d'une chimiothérapie antibactérienne dans la tuberculose (*Beitr. z. Klin. d. Tuberk.*, 1929).
- LAMBEA VALDES y P. A. BUYLEA. — Sobre el empleo del cerium en la tuberculose (*Arch. de Med. Cir. y Espec.*, 1929).
- LESNÉ. — Les stérols en thérapeutique (*Semaine des Hôpitaux de Paris*, 1931).
- LIMA (S.). — Do valor de morrhuato cuprico coloidal en el tratamiento da tuberculose pulmonar (*Brazil Medico*, 1924).
- LUNDE. — Valeur de la méthode de Walbum par les sels métalliques dans le traitement de la tuberculose (*Zeitschr. f. Tuberk.*, 1929).
- MAC DOWELL. — Copper and gold salts in tuberculosis pulmonary therapy. Preliminary note on intra-cavitary treatment (*Am. Rev. Tuberc.*, févr. 1932).
- Treatment of tuberculosis pulmonary (*Bol. Soc. de Med. e. Cir.*, Sao-Paulo, 1931).
- MEIRELLES. — A morrhuerapia na tuberculose (*Boll. da Acad. Nacion. de Med.*, 1924).
- MORISSEAU. — Injections de morrhuate de cuivre en solution huileuse, dans le traitement de la tuberculose pulmonaire (*Rev. de Méd. et d'Hyg. Trop.*, févr. 1932).
- MOUZON (J.). — Le morrhuate de cuivre colloïdal dans le traitement de la tuberculose pulmonaire (*Presse Médicale*, 1929).
- NETTO (T.). — Traitement local par le morrhuate de cuivre colloïdal dans les formes exsudatives et ulcéreuses de tuberculose pulmonaire (*Semana Med.*, 1932).

- PARISI. — Les cholestérols en thérapeutique tuberculeuse (*Rassegna di Clin. Terap.*, 1932).
- PECEGUEIRO. — Tratamento da tuberculose pulmonar (*Soc. Med. e Cir.*, Rio-de-Janeiro, 1927).
- PEREIRA. — Sobre a terapeutica da tuberculose (*Imprensa Medica*, 1928).
- PIÉRY (M.). — Chimiothérapie (*Monde Médical*, 1931).
- REINHARDT (J.). — Injections of copper dermasan in tuberculosis of bones (*Med. Welt*, 1930).
- ROBALLOS. — Chimioterapia (*Imprensa Medica*, 1932).
- ROGER et BINET. — Pouvoir lipopexique des poumons (*Presse Médicale*, 1922).
- SAYAGO (G.) et A. MARSAL. — Les sels métalliques dans la tuberculose pulmonaire. Méthode de Walbum (*Semana Medica*, mars 1929; avril 1929).
- SAYAGO et DEL VILLAR. — Cholesterol et tuberculose (*Prensa Med. Argent.*, 1929).
- SEABRA. — Posologie du morrhuate de cuivre (*A Folha Medica*, 1928).
— Métabolisme du cuivre dans la tuberculose (*Arch. d. Pharm.*, 1930).
- SERONO. — La chemioterapia della tubercolosi e della lebra con preparati cuprici e ciano-cuprici (*Rassegna Clin. Terap.*, Roma, 1920 et 1921).
- STRAUSS. — La cuprothérapie dans le lupus tuberculeux (*Deutsche Med. Wochenschr.*, févr. 1929).
- WAITZ. — Traitement des tuberculoses cutanées par les préparations de cuivre (*Med. Klin.*, sept. 1928).
- WALBUM. — Les sels métalliques en thérapeutique pulmonaire. Etude expérimentale (*Zeitschr. f. Tuberk.*, 1929).
- WILCOX (R.-W.). — The therapeutics of cerium (*Tr. Assoc. Therap. Soc.*, 1916 et 1917).
-

TABLE DES MATIÈRES

	Pages.
CHAPITRE I ^{er} . — GÉNÉRALITÉS	11
CHAPITRE II. — HISTORIQUE	14
§ I ^{er} . — Les stérols	14
§ II. — Le cuivre	18
§ III. — Le cérium	22
§ VI. — Le molybdène	27
CHAPITRE III. — LES MÉTALLO-STÉROLS	30
Cupro-stérol	33
Cério-stérol	39
Molybdo-stérol	40
Activation des métallos-téròls	41
CHAPITRE IV. — ÉTUDE CLINIQUE DES MÉTALLO-STÉROLS	44
I. — Posologie	44
II. — Indications des métallos-téròls	46
III. — Résultats et observations dans la tuberculose pleuro-pulmonaire	52
IV. — Résultats et observations dans les tuberculoses non pleuro-pulmonaires	71
V. — Accidents ou incidents de la cure par les métallos-téròls. Comparaison avec la chrysothérapie	75
CONCLUSIONS	84
BIBLIOGRAPHIE	85

